

**UNIVERSIDAD DEL NORTE  
FACULTAD DE SALUD  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**ASOCIACIÓN DE LOS FACTORES OBSTETRICOS Y NEONATALES CON LOS  
CASOS DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE LA CLINICA MATERNIDAD  
RAFAEL CALVO DE LA CIUDAD DE CARTAGENA DURANTE LOS AÑOS 2014  
- 2015**

**JAIME ALBERTO LORDUY GÓMEZ**

**Tesis de grado para optar por el Título de “Magíster en Epidemiología de la  
Universidad del Norte**

**Barranquilla, Enero de 2017**



**ASOCIACIÓN DE LOS FACTORES OBSTETRICOS Y NEONATALES CON LOS  
CASOS DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE LA CLINICA MATERNIDAD  
RAFAEL CALVO DE LA CIUDAD DE CARTAGENA DURANTE LOS AÑOS 2014  
- 2015**

**Jaime Alberto Lorduy Gómez  
Investigador Principal**

**Director  
Edgar Navarro Lechuga  
Director de la Maestría en Epidemiología**

**Asesor  
Jorge Luis Acosta Reyes**

**MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGÍA  
UNIVERSIDAD DEL NORTE  
BARRANQUILLA  
2017**



## **AGRADECIMIENTOS**

**Agradezco a Dios primeramente porque sin El nada de lo que se hizo sería posible; siempre orientas nuestro camino, terminar estos estudios definitivamente es un reto en el que vi muchas veces como renovaste mis fuerzas cuando hubo días que no quería seguir más.**

**A mi familia porque son la razón por la que me aventuro a invertir tanto tiempo que dejo de pasar luego con ellos; yo sé que nada es en vano y ese tiempo se verá recompensado en mejores condiciones laborales, que luego redundará en mayores oportunidades para ustedes también.**

**A mi Esposa Stephanye que siempre me animó y apoyó para que pudiera cumplir con las responsabilidades, tu compromiso con mi formación es algo que nos une y fortalece como pareja.**

**A mis hijas que aunque no entienden muchas cosas son una motivación importante para seguir, a mis padres que iniciaron toda esta formación con la que hoy puedo seguir honrándolos y hacerlos sentir orgullosos de sus esfuerzos.**

**A la Clínica Maternidad Rafael Calvo la Doctora Erika, la Ingeniera Eugenia y la Jefe Maria Salcedo por su apoyo en la consecución de la información, lo mismo que el apoyo especial de la Hna. Omaira, Paula y Luz.**

**Finalmente Gracias a mis maestros y asesores porque sin ellos hubiese sido imposible desarrollar este trabajo Dios les bendiga a todos.**

## RESUMEN

**Introducción:** A pesar de los avances en terapia antibiótica, de las medidas de soporte y del conocimiento de los factores de riesgo infeccioso, la sepsis neonatal temprana sigue siendo una importante y absurda causa de alta mortalidad y morbilidad en las unidades de cuidado intensivo neonatales. Cada año mueren en el mundo más de 4 millones de niños durante el período neonatal, etapa en la cual se presenta la más alta probabilidad de morir para el neonato. **Objetivo:** Establecer los factores de riesgo obstétrico y neonatal con la presencia de sepsis neonatal temprana en la Clínica Maternidad Rafael Calvo de la ciudad de Cartagena durante los años 2014 a Junio de 2015. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo. Las fuentes de información consultadas son secundarias; los registros de ingreso a la UCI por sepsis neonatal, así como también las historias clínicas maternas. Se tomaron 190 Casos y 379 Controles registros de recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana. El análisis de la información se realizó mediante el software SPSS V22. Se efectuó análisis Bivariado para establecer tendencia a la asociación mediante Ji cuadrado y valor de  $p < 0.05$ . Se utilizó la prueba de asociación estadística Chi-cuadrado con corrección de Pearson para el cruce de variables cualitativas politómicas o de las dicotómicas con valores esperados mayores de cinco en cada celda. Se manejó esta misma prueba con corrección de Fisher, para las variables dicotómicas, con al menos un valor esperado menor de cinco. Luego se determinó la fuerza de asociación por la construcción de tablas de 2x2 considerando los valores de la razón de disparidad (OR) y definiendo factor de riesgo o protector con sus respectivos intervalos de confianza. Igualmente se realizaron métodos de regresión logística múltiple que permitan identificar interacción o confusión en las variables que se identifiquen en el modelo. **Resultados:** Luego del análisis Bivariado y luego de ajustar las variables independientes con las que pudieran considerarse potenciales confusores como son; madres adolescentes, EPS sin definir o en trámite, y asistencia al control prenatal. Se realizó el análisis multivariado encontrando que las variables

asociadas a Sepsis neonatal temprana son: La ruptura prematura de membrana >18 horas (OR 42,78 IC 95% 20,79-88,0), el riesgo de sepsis por parto vaginal (OR 2,651 IC 95% 1,569-4,480), el sexo masculino en el recién nacido (OR 2,435 IC 95% 1,422-4,170), infecciones vaginales (OR 17,85 IC 95% 5,05-63,08), madres sin compañero OR 12,07 IC 95% 6,141-23,76), los recién nacidos prematuros (OR 3,035 IC 95% 1,196-7,703)

**Palabras Claves:** Recién nacido, factores de riesgo, sepsis, transmisión vertical de enfermedad infecciosa.

## ABSTRACT

**Introduction:** Despite advances in antibiotic therapy, supportive measures and knowledge of infectious risk factors, early neonatal sepsis remains an important and absurd cause of high mortality and morbidity in neonatal intensive care units. More than 4 million children die every year in the world during the neonatal period, at which stage the highest probability of dying for the neonate is present.

**Objective:** To establish obstetric and neonatal risk factors with the presence of early neonatal sepsis at the Rafael Calvo Maternity Clinic in the city of Cartagena during the years 2014 to June 2015.

**Materials and Methods:** A retrospective case-control study . The sources of information consulted are secondary; The records of admission to the ICU for neonatal sepsis, as well as maternal medical records. 190 Cases and 379 Controls records of newborns with diagnosis of early neonatal sepsis were taken. The analysis of the information was performed using SPSS V22 software. Bivariate analysis was performed to establish association tendency using Chi square and p value <0.05. The Chi-square test with Pearson's correction will be used for the crossing of qualitative poliotomic variables or dichotomous variables with expected values greater than five in each cell. This same test will be handled with Fisher's correction for dichotomous variables, with at least one expected value less than five. Then the association force will be determined by the construction of 2x2 tables considering the values of the disparity ratio (OR) and defining risk factor or protector with their respective confidence intervals. Likewise, multiple logistic regression methods will be used to identify interaction or confusion in the variables that are identified in the model.

**Results:** After the Bivariate analysis and after adjusting the independent variables with those that could be considered potential confusors as they are; Adolescent mothers, undefined EPS or in process, and prenatal care assistance. The multivariate analysis found that the variables associated with early neonatal sepsis are: premature membrane rupture > 18 hours (OR 42.78 CI 95% 20.79-88.0), the risk of sepsis due to vaginal delivery (OR 2,651 CI 95% 1,569-4,480), male sex in the newborn (OR 2,435 95% CI 1,422-4,170), vaginal infections (OR 17.85 CI 95%

5.05-63.08), mothers without partner OR 12.07 95% CI 6,141-23,76), preterm infants (OR 3,035 95% CI 1,196-7,703)

**Key Words:** Newborn, risk factors, sepsis, vertical transmission of infectious disease.

## CONTENIDO

|   | Pag. |
|---|------|
| 1. INTRODUCCION .....   | 10   |
| 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....                   | 10   |
| 1.2 MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE .....                             | 19   |
| 1.2.1 Definición de Sepsis neonatal.....                              | 19   |
| 1.2.3 Glosarios de términos .....                                     | 20   |
| 1.2.4 Etiología.....  | 21   |
| 1.2.5 Manifestaciones Clínicas .....                                  | 22   |
| 1.2.6 Factores de Riesgo principales.....                             | 23   |
| 1.2.7 Fisiopatología de la sepsis y el shock séptico en neonatos..... | 32   |
| 2. OBJETIVOS.....   | 34   |
| 2.1 Objetivo General .....  | 34   |
| 2.2 Objetivos Específicos.....  | 34   |
| 3. METODOLOGIA .....  | 37   |
| 3.1 DISEÑO .....  | 37   |
| 3.2 POBLACIÓN .....   | 37   |
| 3.3 MUESTRA .....   | 40   |
| 3.4 HIPOTESIS DE ESTUDIO .....  | 42   |
| 3.4.1 Hipótesis nula (Ho): .....                                      | 42   |
| 3.4.2 Hipótesis Alterna (Ha):.....                                    | 42   |
| 3.5 VARIABLES .....   | 43   |
| 3.6 PLAN DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....                        | 45   |
| 3.7 PLAN DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....                      | 47   |
| 3.8 PLAN DE PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....                       | 48   |
| 3.9 PLAN DE ANALISIS DE LA INFORMACIÓN.....                           | 49   |
| 3.10 CONTROL DE SESGOS .....  | 52   |



|   |    |
|---|----|
| 3.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS .....   | 53 |
| 4. RESULTADOS .....   | 54 |
| 4.1 Comparación de las Características Sociodemográficas de Casos y Controles en las madres de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015.....               | 54 |
| 4.2 Comparación de las Características Obstétricas de Casos y Controles en las madres de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015 .....                    | 56 |
| 4.3 Comparación de las Características Neonatales de Casos y controles de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015. ....                                   | 58 |
| 4.4 Comparación de las Características relacionadas con patología infecciosa materna en Casos y Controles de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015..... | 61 |
| 4.5 Análisis multivariante de la asociación entre variables obstétricas, neonatales y las relacionadas con patología infecciosa materna, con la presencia de sepsis neonatal temprana.....                    | 62 |
| 5. DISCUSIÓN.....   | 64 |
| 6. CONCLUSIONES .....   | 73 |
| 7. RECOMENDACIONES.....   | 76 |
| 8. BIBLIOGRAFIA.....  | 77 |
| 9. ANEXOS.....  | 84 |

## **1. INTRODUCCION**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

La sepsis neonatal es un síndrome clínico caracterizado por un conjunto de signos y síntomas de infección, asociados o no a enfermedad sistémica (bacteriemia) que ocurre en el primer mes de vida. La sepsis neonatal se clasifica en dos tipos dependiendo del tiempo de aparición del cuadro clínico. La sepsis neonatal temprana ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida, se adquiere por transmisión vertical y los gérmenes involucrados más frecuentes son los que colonizan las áreas genital y perineal de la madre. La presentación clínica más común es la neumonía, usualmente es más grave y tiene mayor morbilidad. La sepsis neonatal tardía ocurre entre las 72 horas de vida y el final del periodo neonatal. Usualmente se adquiere en la comunidad o dentro de un hospital (transmisión horizontal). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son bacteriemia y meningitis. (1)

La sepsis neonatal, es un problema de salud pública, corresponde a la principal causa de complicaciones y fallecimientos en las unidades de cuidado intensivo neonatales (UCIN). Las implicaciones trascienden a situaciones de orden social, familiar, económicas, donde la afectación es predominante en los grupos más vulnerables en regiones del tercer mundo, en donde si las intervenciones disponibles llegaran hasta quienes las necesitan, se podrían prevenir dos tercios de esas defunciones (2)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en todo el mundo fallecen casi 5 millones de recién nacidos (RN) al año y que 98% ocurren en países en desarrollo, de 30 a 40% de las muertes neonatales tienen relación con las infecciones. Se estima además que en los primeros 28 días de vida, entre 5 y 10 de cada 1000 RN vivos, contraen una infección y la incidencia entre los pacientes internados en UCIN es de 18 a 30%, solamente superada por las

infecciones adquiridas en quemados. (3) (4).

A pesar de los avances en terapia antibiótica, de las medidas de soporte y del conocimiento de los factores de riesgo infeccioso, la sepsis neonatal sigue siendo causa importante y quizás inaceptablemente alta de mortalidad y morbilidad en las unidades neonatales. Publicaciones de la OMS; el Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), y diversas fuentes científicas, reportan consistentemente que la mortalidad neonatal constituye entre el 40 y el 70% de las muertes en la infancia. Las causas que provocan la muerte neonatal en ocasiones dejan graves secuelas físicas y discapacidades en los menores que logran salvar su vida. Así, se estima que en el mundo cada año más de un millón de niños sobreviven a la asfixia, pero malviven con secuelas de parálisis cerebral, discapacidades físicas y retraso en el aprendizaje, lo mismo que los recién nacidos prematuros o con bajo peso, los que desarrollan una alta vulnerabilidad a enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares (5). En América Latina se considera un problema aún más grave debido a las condiciones de vida en la mayoría de las familias. La presencia de casos nuevos de sepsis neonatal se encuentra alrededor del 3.5 y 8.9 por ciento. (6)

Además de reconocer el impacto que tiene esta patología en el avance de la morbimortalidad neonatal desde el ámbito clínico, epidemiológico y en materia de salud pública; es importante destacar que parte de la problemática radica en que, las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con ésta se introdujeron inicialmente en los adultos, por lo que antes del año 2004 realizar un diagnóstico precoz de esta patología en neonatos, basándose en el reconocimiento de los principales factores de riesgo era impensable, de manera que no existía la posibilidad de tomar medidas de protección específica en aquellos casos que lo requerían. En año 1992 se reunió el consenso de la American College of Critical Care Medicine y Society of Critical Care Medicine (por sus siglas en inglés: ACCM-SCCM) y se mencionaron por primera vez términos como: síndrome de

respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica. En 2001, durante la segunda conferencia internacional se propuso que la definición de sepsis se hiciera con base en marcadores biológicos, pero no se obtiene el impacto esperado, solo hasta el año 2004 se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales. (7)

Las manifestaciones clínicas de sepsis neonatal temprana son inespecíficas y pueden corresponder a otras patologías observadas en la etapa neonatal, principalmente en prematuros, por lo que el médico debe realizar un interrogatorio muy completo, un examen físico cuidadoso y apoyarse en estudios de laboratorio para estructurar de manera adecuada el diagnóstico, el cual se confirma al aislar un microorganismo patógeno en sangre (8). Todo esto sucede incluso cuando las manifestaciones clínicas se han podido explicar gracias al mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad; por la definición del SRIS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica) que es un conjunto de signos y síntomas compatibles con sepsis, haya o no cultivo positivo (9).

El problema fundamental es que las manifestaciones de enfermedad neonatal iniciales se limitan a un repertorio muy inespecífico que incluye: irritabilidad, letargia, apneas, mioclonías y convulsiones, pausas respiratorias, distermias, vómito, distensión abdominal y cambios sutiles del estado general. Cualquiera de las manifestaciones de este listado de hallazgos puede estar asociado a infección o a otras causas de origen metabólico, congénito, asfíctico y medioambiental. Las manifestaciones específicas de infección suelen indicar estadios avanzados de enfermedad con empeoramiento del pronóstico por lo que la detección oportuna de la sepsis y el conocimiento de sus factores asociados, se constituye en un reto y a la vez una prioridad, que permitiría disminuir la morbilidad y mortalidad neonatal que definitivamente es más alta que en otras edades pediátricas.

Considerando entonces que el diagnóstico de sepsis neonatal en sus estadios iniciales es difícil y desafiante. Solo queda que el clínico sospeche su presencia ante la existencia de factores de riesgo que en muchos casos no se han estudiado apropiadamente, en el contexto en que se dispone la atención para el binomio madre-hijo y que no son tan evidentes en la atención, teniendo en cuenta factores como la inasistencia al control prenatal y la falta de vinculación al sistema de salud de la gestante. Además de lo anteriormente descrito el aporte del diagnóstico desde el laboratorio clínico es insipiente, todo esto muy a pesar de que se han hecho esfuerzos estableciéndose parámetros de laboratorio como el score de sepsis, la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la prueba de procalcitonina; sin embargo son inespecíficos y de poca ayuda (10). La habilidad de las pruebas paraclínicas y las reglas de predicción para identificar sepsis fluctúa entre pobre y moderada, y su utilización sin tener en cuenta sus limitaciones, lleva a sobre-diagnosticar y sobre-tratar, o a dejar de detectar oportunamente la sepsis neonatal e iniciar manejos tardíos con efectividad reducida (1). La prueba de oro continúa siendo el hemocultivo, que en el mejor de los casos aporta una sensibilidad del 70% y que evidencia resultados preliminares a las solo hasta las primeras 48 horas (11).

En Colombia los casos de muerte neonatal temprana ocupan el segundo lugar después de la mortalidad fetal anteparto. La tasa de incidencia nacional de mortalidad perinatal y neonatal tardía para Colombia fue de 13,7 casos por 1000 nacidos vivos. Según fuentes del Instituto nacional de Salud (INS) en su Boletín semana epidemiológica número 52 de 2015, se reporta que la mortalidad neonatal en Cartagena se encuentra por debajo de la media nacional, sin embargo es importante reconocer que solo se refiere a casos de mortalidad y no están incluida la morbilidad por sepsis temprana. (12)

En Cartagena, en la Clínica Maternidad Rafael Calvo, se realizó entre los años 2010 y 2011 un estudio longitudinal descriptivo que involucra gestantes con

ruptura prematura de membranas, en los que se caracterizó el resultado perinatal en los recién nacidos. El 32% de las pacientes con Ruptura prematura de membranas presentaron desembarazos de inicio espontáneos, seguido de otras causas como infecciosas, con un 26% y además se identificó como grupo importante, la alteración materna con un 19% en el momento de la decisión de desembarazo de las pacientes. El 65% de los nacidos en este estudio requirió de trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (13), lo cual nos muestra que estudiar de los factores de riesgo obstétricos y neonatales es una necesidad para la madre y la vigilancia del recién nacido, su evolución post-parto y adaptación neonatal, todo esto teniendo en cuenta, la utilidad y la importancia que en este contexto tiene la identificación de los principales factores de riesgo, respecto a la poca eficiencia de las pruebas diagnósticas usadas en la actualidad, lo inespecífico de las manifestaciones clínicas y la falta de investigaciones de tipo analítica en la que se evidencie los niveles de riesgo que tienen actualmente madre e hijo y los posibles causales de sepsis neonatal temprana.

Considerando lo anterior el investigador se realiza la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuáles son los factores obstétricos y neonatales asociados con los casos de sepsis neonatal temprana, en la Clínica Maternidad Rafael Calvo de la ciudad de Cartagena durante los años 2014 a Junio de 2015?**

En nuestro sistema de salud, la mortalidad neonatal es uno de los marcadores más importantes de salud pública, en Colombia los casos de muerte neonatal temprana ocupan el segundo lugar después de la mortalidad fetal anteparto (12) por lo que es conveniente establecer las condiciones en las que la sepsis neonatal temprana se asocia a una evolución desfavorable; definir estrategias de intervención sobre estas condiciones y seleccionar al grupo de neonatos con mayor probabilidad de fallecer, para poder intervenir en la historia natural de la

enfermedad y definir los principales factores de riesgo tanto obstétricos como neonatales que tienen un desenlace importante en la mortalidad neonatal.

Cada año se presentan cuatro millones de muertes neonatales en el mundo y 35% son debidas a procesos infecciosos. La sepsis neonatal temprana (SNT) se define como una infección demostrada en sangre o en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con 72 h de vida o menos. En Estados Unidos de América la incidencia de SNT se estima en 1 a 2 casos por 1.000 nacidos vivos; sin embargo, en países en vías de desarrollo varía de 2,2 a 9,8 eventos por 1.000 nacidos vivos. En México, la sepsis bacteriana del recién nacido (RN) es la segunda causa de muerte (12,3%), en pacientes de uno a seis días de vida. (14)

En Cuba, a partir de 1995, se registró un incremento de la mortalidad infantil, y fue la sepsis neonatal una de las causas principales, superada solo por afecciones perinatales y anomalías congénitas. La tasa de mortalidad neonatal registrada en el servicio de Neonatología del Hospital Provincial Ginecobstétrico “Mariana Grajales” descendió desde 4,7/ 1000 nacidos vivos hasta 1,5 en el año 2009. Las infecciones neonatales representan el 20,7% de las causas básicas de fallecimiento. (15)

En Colombia, como en muchos países, la mortalidad neonatal representa una mayor proporción de la mortalidad infantil, aportando actualmente 57% de los decesos en el primer año de vida, con una tasa de 19 muertes neonatales por cada 1.000 nacidos vivos (16). En el año 2015 se presentó un total de 9232 casos de muertes perinatales y neonatales tardías, para la semana 52 se notificaron 91 casos. La distribución de los casos según el momento de ocurrencia es la siguiente 4464 casos (48%) corresponden a muertes fetales anteparto, 1034 casos (11%) a muertes fetales intraparto, 2431 casos (26%) neonatales tempranas y 1303 casos (14%) a neonatales tardías. (12)

En Cartagena según datos del Ministerio de Salud y Protección Social, del total de defunciones registradas durante el año 2011 por patologías perinatales, se evidenció que la primera causa se asocia a los trastornos específicos respiratorios del periodo perinatal, siendo la sepsis bacteriana del recién nacido la segunda causa de muerte, que en el año 2006 registró la tasa más alta para el sexo masculino con 45,6 por 100.000 habitantes; seguido de los años 2011 y 2008 con una tasa de 4,5 y 3,6 por 100.000 habitantes respectivamente. Esta causa muestra una ligera tendencia hacia el ascenso. Para el caso del sexo femenino es el año 2005 en donde se registró la tasa más alta con 3,0 por 100.000 habitantes; seguido de los años 2011 y 2007 con una tasa de 2,9 y 2,4 por 100.000 habitantes respectivamente. Esta causa también muestra una ligera tendencia hacia el ascenso. (17)

Puopolo y cols., diseñaron un modelo predictor de SNT basado en condiciones que pueden identificarse previo al nacimiento; algunos de estos factores predictores fueron la presencia de fiebre materna durante el parto, la edad gestacional y el tiempo de ruptura prematura de membranas. Klinger y cols., de la unidad de cuidados intensivos neonatales del Children's Medical Center de Israel, reportaron una incidencia de SNT de 24,2 eventos por 1.000 RN en pacientes con muy bajo peso al nacimiento. El 55% de los patógenos aislados fueron bacilos gramnegativos y los factores asociados a la infección fueron la ausencia de control prenatal, ruptura de membranas > 24 h y la presencia de amnionitis. (14)

Debido a que las manifestaciones clínicas de SNT son inespecíficas y que existen dificultades en la obtención oportuna de los resultados de estudios microbiológicos, la información epidemiológica permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de sepsis y ayuda a valorar la utilidad de la aplicación universal de medidas preventivas de SNT. Se estima que más de 95% de la información epidemiológica se origina en países desarrollados, donde los indicadores difieren de los de países en vías de desarrollo (14)



En 1996, el CDC de Atlanta, E.U.A., en conjunto con el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) publicaron las guías para la prevención de sepsis por *S. agalactiae*. En ese momento propusieron dos estrategias de prevención igualmente aceptables: una basada sólo en factores de riesgo, y la otra agregaba el cultivo universal a las 35-37 semanas de gestación. Los resultados de la implementación de estas estrategias concluyeron que la utilización de factores de riesgo previene alrededor de 68% de la sepsis por *S. agalactiae* y que la incorporación de cultivo puede tener una eficacia de 88%, disminuyendo la incidencia de 1,7 a 0,4/1.000 nacidos vivos entre 1993 y 1999. Por ello, el CDC modificó en 2002 su normativa y propuso aplicar sólo el protocolo basado en el cultivo universal a las madres gestantes (18)

El cuidado intensivo neonatal se inició de manera conservadora en los años 60 del pasado siglo en los Estados Unidos de América. No fue hasta la introducción de la ventilación asistida y nutrición parenteral, que se avanzó sustancialmente en el tratamiento del RN pretérmino, pues se logró mayor sobrevida de los neonatos de muy bajo peso, y más recientemente, los esfuerzos se han dirigido a los niños con peso al nacer menor de 750g. Esto ha llevado a un mayor número de procesos intervencionistas, y al riesgo de mayor incidencia de las infecciones en el período neonatal que en otras etapas de la vida. Se estima que 10 de cada 1000 nacidos vivos, contraerán una infección dentro de los primeros 28 días. (15)

Las unidades de cuidado neonatal han evolucionado permitiendo la sobrevida de los recién nacidos de bajo peso y prematuros; en consecuencia se han desarrollado técnicas y procedimientos sofisticados para la atención de los neonatos. Al mismo tiempo estos cambios se han traducido en la aparición de nuevas enfermedades aumentando los costos de la atención inmediata y los que se derivan de su seguimiento. Los problemas y la organización de estas unidades tienden a una complejidad cada vez mayor, lo que hace necesario a su vez contar con elementos epidemiológicos válidos y confiables para su planeación y

proyección no solo dirigidos hacia un mayor desarrollo interno, sino hacia la prevención de los factores de riesgo maternos y obstétricos que están presentes fuera del ámbito hospitalario de III nivel. (16)

## 1.2 MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

### 1.2.1 Definición de Sepsis neonatal

Las definiciones de sepsis y los procesos relacionados con ésta se introdujeron inicialmente en los adultos. En 1992 se reúne el consenso de la American College of Critical Care Medicine y Society of Critical Care Medicine (por sus siglas en inglés: ACCM-SCCM) y se mencionan por primera vez términos como: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción multiorgánica. En 2001, durante la segunda conferencia internacional se propone que la definición de sepsis se haga con base en marcadores biológicos, pero no se obtiene el impacto esperado. En 2004 se reúne el Foro Internacional de Sepsis, el cual crea un consenso para definir parámetros de sepsis en pacientes pediátricos y neonatales. **Sepsis neonatal** se define entonces como un Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que están claramente definidos en el Síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF) y que se confirman al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. (7)

**1.2.2 Síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF):** El SRIS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) que presentan los pacientes adultos y pediátricos no es aplicable a los neonatos ya que estos responden de forma diferente al proceso infeccioso. El feto y el recién nacido menor de 72 horas expresan un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), manifestado al menos por dos signos descritos a continuación (19):

Taquipnea (FR > 60 rpm) además de quejido, retracción o desaturación.

Inestabilidad en la temperatura (< 36° C o > de 37,9°C)

Llenado capilar mayor a 3 segundos

Alteración en los leucocitos (< 4.000/mm<sup>3</sup> o > 34.000/mm<sup>3</sup>)

Proteína C reactiva > a 10 mg/dl

Interleucina 6 (IL-6) o interleucina 8 (IL-8) > 70pg/ml

Reacción en Cadena de la polimerasa positiva.

### 1.2.3 Glosarios de términos

La sepsis neonatal se clasifica según parámetros clínicos y de laboratorio en (20):

**Sepsis primaria:** Se considera sepsis primaria a aquella que no posee un foco aparente de infección.

**Sepsis secundaria:** Es la infección por microorganismo que se encuentran en un sitio primario identificado.

**Sepsis neonatal temprana:** Es la que ocurre en las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión vertical (por ejemplo, la infección por *Streptococcus agalactiae* o del grupo B)

**Sepsis neonatal tardía:** Se presenta luego de las primeras 72 horas de vida, refleja transmisión horizontal de la comunidad o intrahospitalaria (por ejemplo, la infección de vías urinarias nosocomiales).

**Bacteremia/infección:** Proceso patológico caracterizado por la invasión de tejidos o fluidos normalmente estériles por microorganismos potencialmente patógenos.

**Sepsis probada:** Un cultivo positivo y/o reacción en cadena de la polimerasa (RCP) positiva en presencia de signos clínicos de infección.

**Sepsis probable:** Signos y síntomas de infección con al menos dos resultados de laboratorio anormales, en presencia de cultivos negativos.

**Sepsis posible:** Signos y/o síntomas de infección con proteína C reactiva (PCR) o IL 6 / IL 8 elevados en presencia de cultivos negativos.

**Sepsis descartada:** Ausencia de signos y/o síntomas de infección de infección con resultados de laboratorio anormales.

**Sepsis nosocomial:** infección que ocurre 48 horas posteriores al ingreso a la UCIN, sin antecedentes.

#### 1.2.4 Etiología.

Los patógenos que producen sepsis neonatal en los países desarrollados difieren de los que la producen en los países en desarrollo. En los países del tercer mundo es causada principalmente por microorganismos Gram negativos (*Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Salmonella*), seguido de organismos Gram positivos (*Streptococcus agalactiae* del grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* o coagulasa negativos, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*). (19)

En la década de los 30, los Estreptococos hemolíticos del grupo A eran la causa más frecuente de infecciones perinatales, los cuales se controlaron con la introducción de penicilina. En 1940 aumentó la incidencia de infecciones por Gram negativos, particularmente *Escherichia coli*; pero hacia 1950 predominó *Staphylococcus aureus*. En la década de los 60 continuó el predominio de las infecciones por Gram positivos, lo cual dio paso a los Estreptococos hemolíticos beta del grupo B para la década de los 70. Se ha visto que la proporción de organismos Gram positivos ha aumentado un 24% de 1997 a 2001 y un 41% de 2003 a 2004. Los organismos Gram negativos han disminuido un 65% de 1997 a 2001 y un 47% de 2002 a 2003. En la actualidad los gram negativos ocupan menos de 25%, estableciéndose una prevalencia de gram positivos hasta en un 70% y el Estafilococo coagulasa negativo (ECN) es el más reportado, en un 75% de todos los gérmenes. Las especies de *Candida* tienen una frecuencia de entre 6 y 12.8% de los aislamientos (21)

El origen etiológico de la sepsis neonatal temprana dependerá de factores como la presencia en la madre de membranas ovulares íntegras o rotas; cuando hay membranas ovulares íntegras se sospecha principalmente de infección por: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium spp*, *Gardnerella spp*, *Bacterioides spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*. Cuando hay ruptura de membranas ovulares los organismos relacionados son el Estreptococo beta-hemolítico del grupo B (EGB) o el *Streptococcus agalactiae* y los Gram negativos entéricos, que son los que con mayor frecuencia se aíslan en el recto y vagina materna al final de la gestación. Cerca de la mitad de infecciones tempranas en los países subdesarrollados son debidas a *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter spp*, los cuales colonizan objetos inanimados como: envases de medicamentos, jabones líquidos y antisépticos dentro de las UCIN. (19)

La exposición a *Streptococcus agalactiae* durante el nacimiento es común, lo que da como resultado la colonización de 1 de cada 10 recién nacidos. Generalmente es adquirido durante el trabajo de parto, es raro observarlo en neonatos nacidos por vía cesárea con membranas íntegras. Los factores de riesgo para su aparición son recién nacidos pretérmino, hijos de madres con antecedentes de sepsis neonatal en embarazos anteriores, infección de vías urinarias en el embarazo actual por *S. agalactiae*, ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, fiebre intraparto. Se asocia a una mortalidad entre 5 y 20% (21)

### **1.2.5 Manifestaciones Clínicas**

La sintomatología que presentan los recién nacidos con sepsis es muy amplia y poco específica, se destacan la inestabilidad térmica, letárgica, la dificultad en la alimentación, distensión abdominal y residuo gástrico bilioso, color terroso en la piel, dificultad respiratoria, signos de choque, síndrome convulsivo, hepatoesplenomegalia, signos de coagulación intravascular diseminada,

hipertensión pulmonar, ictericia inexplicada y signos localizados de infección de piel, cordón umbilical o articulaciones (22)

El 90% de los recién nacidos con sepsis tiene al menos un síntoma y más del 90% de los recién nacidos sépticos presentan síntomas en las primeras 24 horas de vida; el resto lo presentan antes de las 48 horas, por lo tanto la observación durante este tiempo es clave en el diagnóstico de sepsis neonatal (23)

En la sepsis neonatal temprana las manifestaciones clínicas son de aparición abrupta con falla multisistémica, dificultad respiratoria severa, cianosis y apnea, mientras que la sepsis neonatal nosocomial es subaguda, insidiosa y presenta características como deterioro en el estado hemodinámico, ventilatorio y metabólico, desaceleraciones en la frecuencia cardíaca, necesidad de aumentar parámetros ventilatorios si el paciente se encuentra con asistencia respiratoria mecánica o reiniciar la ventilación mecánica en caso de haberse suspendido. (7)

El diagnóstico de sepsis neonatal probada es difícil por el alto porcentaje de cultivos negativos, por ello se ha creado el término de sepsis clínica, con base en los síntomas que se originan y en las características clínicas descritas (24)

### **1.2.6 Factores de Riesgo principales**

Los principales factores de riesgo para la aparición de sepsis neonatal temprana son parto prematuro, colonización materna por *Streptococcus agalactiae*, ruptura de membranas > 18 horas y signos o síntomas de infección intraamniótica. Otras variables incluyen etnia (es decir, las mujeres negras tienen mayor riesgo de ser colonizados por *Streptococcus agalactiae*), baja el nivel socioeconómico, el sexo masculino y puntuaciones bajas de Apgar. El parto prematuro / bajo peso al nacer es el factor de riesgo más estrechamente asociada con la sepsis de aparición temprana. (25)

### **1.2.6.1 Factores Neonatales**

La inmunidad celular y humoral de recién nacido no está completamente desarrollada. Durante el periodo intrauterino no existe ningún estímulo inmunológico que active reacciones inmunitarias preventivas. (7)

Las principales deficiencias que presentan los fetos y recién nacidos pretérmino son inmadurez de sus barreras naturales (epidermis pobremente desarrollada); disminución de número y función de neutrófilos, monocitos y macrófagos. (Quimiotaxis, fagocitosis y microbicida); células NK disminuidas en número y función, baja producción de citoquinas, defensinas y niveles de complemento. Disminución de la diferenciación de células B y síntesis retardada de IgM por debajo de las 30 semanas con niveles mínimos de IgM e IgA al nacimiento, siendo IgG la única que atraviesa la placenta; disminución de la citotoxicidad mediada por células T, disminución de sensibilidad retarda y disminución de remoción de antígenos por el Sistema reticuloendotelial. (3)

El recién nacido es prematuro cuando el nacimiento se produce antes de completarse la semana 37 de gestación. El feto crece y madura en la vida intrauterina a un ritmo predecible y biológicamente determinado. Al completar la semana 37 de gestación suele estar lo suficientemente maduro y con suficiente tamaño corporal como para hacer una transición apropiada a la vida extrauterina (26). No se debe aproximar hacia arriba. El paciente que tiene 36 semanas y 6/7 días es un prematuro menor de 37 semanas. A su vez la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a los niños prematuros de acuerdo con su edad gestacional en:

Prematuro general: < 37 semanas.

Prematuro tardío: de la semana 34 con 0/7 días a la semana 36 con 6/7 días.

Muy prematuro: aquellos nacidos antes de las 32 semanas.

Extremadamente prematuro: menores de 28 semanas.



Siendo el grupo más afectado el prematuro, dichas alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional, mientras mayor sea el grado de prematurez, mayor es la inmadurez inmunológica y el riesgo de infección. Siendo en los menores de 28 semanas el riesgo de sepsis; se encontró que la incidencia fue de 27.2% en los menores de 28 semanas y de 3.5% en los mayores de 28 semanas. La transferencia placentaria materna de IgG al feto comienza a las 32 semanas. (21)

Otro factor determinante es el peso al nacer, se dice que un bebé nace con bajo peso si al momento del parto pesa menos de 2.500 gramos. Si pesa menos de 1.500 gramos se lo considera de muy bajo peso al nacer y con menos de 1,000 gramos, extremadamente pequeño. La Organización Mundial de la Salud señala que el infante a término, requiere que su peso sea mayor de 2,500 gramos al nacimiento y medir más de 49 centímetros.

Los menores de 1.000 gramos justificados por los defectos inmunitarios ya mencionados y el elevado tiempo de hospitalización que habitualmente necesitan. En particular el peso bajo menor de 750 gramos ha sido relacionado con el riesgo de presentar, cuando menos, un episodio de bacteremia en 32.3 a 50% de los pacientes; en contraparte para los mayores de 1,500 gramos, el riesgo es de entre 6 y 2.2%. (27)

El bajo peso al nacer implica que es un recién nacido menor de 2500 gramos y se encuentra al momento del nacimiento a término. Esto evita que la edad gestacional se convierta en un factor determinante en los casos observados clínicamente. En un estudio reciente realizado por Padrón y Garcés (28) en Cuba se encontró que los factores de riesgo más frecuentes fueron: la presencia de 2 ó 3 abortos previos al embarazo, las enfermedades asociadas al embarazo como son la Anemia, Sepsis Urinaria y Vaginal; se demostró la asociación significativa de la aparición del recién nacido bajo peso y los trastornos hipertensivos.

El sexo masculino en los recién nacidos está predispuesto a la sepsis y para esto propone la presencia de un factor de susceptibilidad relacionado con un gen localizado en el cromosoma X involucrado con la función del timo y síntesis de inmunoglobulinas por lo tanto la niña al poseer dos cromosomas X tiene mayor resistencia a la infección (29) (30).

En 1952, la Doctora Virginia Apgar desarrolló un sistema de evaluación sencilla y aplicación rápida para determinar las condiciones clínicas al nacimiento de los neonatos, de esta forma, desarrolló un sistema para evaluar la calidad de la atención obstétrica, el impacto de la anestesia y la adaptación del recién nacido, así como la necesidad de establecer cuidados médicos inmediatos al nacimiento, sentando las bases para la integración de la obstetricia y la neonatología en lo que actualmente es la perinatología (31).

El puntaje de Apgar es una ayuda útil en la evaluación de la necesidad de reanimación del neonato, aplicando al minuto y los cinco minutos del nacimiento. El puntaje Apgar al minuto determina la necesidad de reanimación inmediata; aquellos neonatos con puntaje de siete o mayor, generalmente no requieren más que aspiración faríngea y secado de secreciones; por el contrario, aquellos con puntaje menor a siete y, en particular, menor de cuatro, por lo regular se encuentran flácidos, apnéicos, con frecuencia cardíaca menor a 100 y a menudo cubierto de meconio (32).

Es importante reconocer las limitaciones de la escala de Apgar. La escala de Apgar es una expresión de la condición fisiológica del niño, tiene un tiempo limitado, e incluye componentes subjetivos. Elementos de la escala como el tono, el color y la respuesta a estímulos, parcialmente dependerá de la madurez fisiológica del recién nacido. Para que la escala se vea alterada tiene que presentarse una alteración bioquímica importante. El bebé prematuro sano sin evidencia de asfixia puede recibir una puntuación baja sólo por inmadurez. Una serie de factores pueden influir en la escala de Apgar, incluyendo los

medicamentos, trauma, anomalías congénitas, infecciones, hipoxia, hipovolemia, y prematuros. Los bajos puntajes de Apgar correlacionan con bajo peso al nacer, y una puntuación baja es limitada para predecir la morbilidad o la mortalidad. En consecuencia, no es apropiado utilizar un Apgar solo para establecer el diagnóstico de asfixia (32).

#### **1.2.6.2 Factores Obstétricos**

Las membranas representan una solución de continuidad en la barrera protectora para mantener al feto en un ambiente estéril, evitan a los microorganismos poder ascender a la cavidad uterina y ocasionar infección intraamniótica e infección fetal por ingestión o aspiración pulmonar de líquido amniótico o bien por la vía hematogéna. (25)

La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como la pérdida de continuidad de las membranas corioamnióticas que sobreviene con salida de líquido amniótico de más de una hora, previo al inicio del trabajo de parto. La ruptura de las membranas amnióticas ocurre en 10% de las gestaciones y es responsable del 25 al 30% de los nacimientos pretérmino. La gestante con RPM requiere de un adecuado manejo y para ello es necesario tener en cuenta el periodo de latencia, entendido como el intervalo entre la ruptura de las membranas y el inicio del trabajo de parto. Se denomina RPM prolongada a aquella con un periodo de latencia mayor a 24 horas, sin embargo, Gerdes (33) describe a la RPM mayor a 16 horas como factor de riesgo para el desarrollo de esta entidad; al mismo tiempo, según describen Herbst y Kallen (34), el riesgo de desarrollar sepsis neonatal temprana es mayor en pacientes cuyas madres tuvieron RPM mayor a 18 horas. La guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con sepsis neonatal temprana en Colombia, establece como punto de corte en el que se considera el riesgo de sepsis neonatal temprana, cuando es superior a 18 horas (35) (1).

Los microorganismos pueden ascender a la cavidad amniótica por: a) La vagina y el cérvix (ascendente), b) Diseminación hematógena a través de la placenta (infección transplacentaria), c) Siembra retrógrada por la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio. d) Introducción accidental durante los procedimientos invasivos como amniocentesis, toma de muestra de sangre fetal percutánea o de las vellosidades coriónicas (7)

Infección Intraamniótica, existe una relación establecida entre esta, ruptura prematura de membranas y parto pretérmino, encontrándose afectación de tejidos maternos como la decidua, miométrico, y los tejidos de origen fetal. Según su localización se pueden usar términos como amnionitis (líquido amniótico), corioamnionitis (amnios y corion), funisitis (cordón umbilical) y vilitis (placenta). Los cambios en la flora microbiana vaginal y cervical o la presencia de organismos patógenos en el cérvix, pueden ascender a la cavidad intrauterina y encontrarse en la decidua, invadiendo los vasos fetales (coriovasculitis) o ingresar a través de los amnios (amnionitis) en la cavidad amniótica y provocar invasión microbiana e infección intraamniótica; ya ahí puede acceder al feto por diferentes puertas de entrada. (36)

La corioamnionitis es la causa más frecuente de mortalidad fetal en la segunda mitad de la gestación y se asocia a prematuridad, siendo un motivo importante de morbilidad materna y perinatal, el criterio esencial para el diagnóstico clínico de corioamnionitis es la fiebre materna. (37)

La incidencia varía inversamente con la edad gestacional. Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Red de Investigación Neonatal en Estados Unidos, encontró que 14 % a 28 % de las mujeres con partos niños prematuros con 22 a 28 semanas gestación mostró signos clínicos compatibles con corioamnionitis. En las mujeres con parto prematuro con membranas integras la tasa de invasión microbiana de la cavidad amniótica es de 32%, y si hay ruptura prematura de las membranas (RPM), la tasa puede ser tan alta como 75 %. (25)

Numerosas investigaciones sugieren que durante el desarrollo de la infección intrauterina el feto puede responder con la producción intrauterina de una serie de marcadores inflamatorios, tales como citoquinas (interleucinas 1, 6, 8 y factor de necrosis tumoral), factor de activación plaquetario, metaloproteasas y elastasas, que producen daño tisular fetal y que son los responsables, en definitiva, del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). Se estima que en el 50% de los casos de corioamnionitis se desarrolla un SRIF. La invasión microbiana fetal provoca SRIF que puede generar shock séptico, disfunción multiorgánica y muerte en ausencia de parto oportuno (38)

La frecuencia de infección es inversamente proporcional a la edad gestacional. En los menores de 28 semanas el riesgo de sepsis temprana es el doble que los prematuros mayores de 28 semanas. La incidencia de esta enfermedad se da en el 1 por 1000 nacidos vivos para los recién nacidos de término y en el 4 por 1000 nacidos vivos para prematuros. Las alteraciones inmunitarias están relacionadas con la edad gestacional; mientras mayor sea el grado de prematuridad, mayor es la inmadurez inmunológica y, por ende, aumenta el riesgo de infección. La transferencia placentaria materna de IgG al feto comienza a las 32 semanas de gestación. El recién nacido depende por lo tanto de anticuerpos maternos pasivamente adquiridos, los cuales son transmitidos vía transplacentaria desde las 24 a las 26 Semanas de gestación. Los niños prematuros tienen significativamente menores niveles de anticuerpos IgG que los niños nacidos de término (30).

Otro factor de riesgo es la inasistencia al control prenatal; el cual se define como el “conjunto de acciones y actividades que se realizan en la mujer embarazada con el objetivo de lograr una buena salud materna, el desarrollo normal del feto y la obtención de un recién nacido en óptimas condiciones desde el punto de vista físico, mental y emocional”. El control prenatal es un componente de la atención materna que comprende un conjunto de acciones orientadas a lograr que el embarazo transcurra con vigilancia y asistencia por parte del equipo de salud, según el riesgo identificado, a fin de preservar la salud de la mujer durante su gestación, ubicándola en el nivel de atención que le corresponda, para que el

parto se realice sin complicaciones y termine felizmente con un recién nacido vivo, normal y a término. (39)

Las características del control prenatal incluyen que es una actividad precoz, periódica, de buena calidad, integral, universal y de libre elección; estas se ajustan a la mayor parte de estudios, manuales y guías de atención prenatal de distintos países, sin embargo, la OMS, a partir de varios estudios, plantea un nuevo modelo de atención prenatal con aproximadamente 4 visitas para las gestantes de bajo riesgo. Lo ideal es que la primera se realice en el primer trimestre de la gestación o antes de la semana 12, la segunda visita debe programarse cerca de la semana 26, la tercera debe aproximarse a las 32 semanas de embarazo y la cuarta, tendría lugar entre las 36 y 38 semanas (40).

El parto vaginal es la vía "natural" para el nacimiento de una gran cantidad de animales, incluido el ser humano. Así pues, el parto es el mecanismo natural de reproducción de la especie humana y la más común vía de finalización del embarazo en este país y todo el mundo, por lo cual se asocia a parte de la incidencia de infecciones y sepsis en los productos de embarazos concluidos por este medio. Son causadas por gérmenes localizados en el canal genital materno que contaminan al feto por contacto directo de las secreciones al pasar por el canal del parto por tanto debe considerarse la posibilidad de sepsis siempre que se obtenga un cultivo positivo por bacterias patógenas en exudado de canal vaginal en el transcurso de las 2 semanas anteriores al parto. El parto abdominal o quirúrgico está relacionado a sepsis por diversas causas pertenecientes al medio como son la sepsis y anti sepsis, gérmenes pertenecientes a los quirófanos de los hospitales y a la contaminación vertical desde antes de la finalización del embarazo. Las técnicas de asepsia y antisepsia practicadas durante la cesárea son también relevantes al considerar la incidencia de las infecciones neonatales en recién nacidos que nacieron por vía alta (30).

En mujeres gestantes la detección de gérmenes patógenos en el canal vaginal tiene una prevalencia que va desde el 10 al 30% en Estados Unidos y del 10 al 18% en España (41), un porcentaje no despreciable; sin embargo la sepsis neonatal atribuida a esta aparece en un porcentaje más bajo, debido probablemente a factores inmunológicos que protegen al feto de la infección. La literatura plantea que a pesar de que el 70% de los niños se coloniza, solo entre el 1 y el 2% desarrollara una infección (42). En uno de los estudios en los que se reportó la prevalencia de colonización vaginal por *Estreptococo* del grupo B, más altos reportados en Colombia, se encontró un 17,6% (43).

#### **1.2.6.3 Factores sociodemográficos**

La edad materna es un factor de gran importancia que tiene influencia en la morbilidad y mortalidad de los hijos de las mujeres de edades extremas, baja edad gestacional y bajo peso de nacimiento, son hechos que se ven con mayor frecuencia en esos grupos etarios. Se ha visto también que todos estos factores pueden encontrarse en mujeres jóvenes, casadas, con buen nivel sociocultural, que reciben un adecuado control prenatal, sugiriendo que la edad materna baja; aumenta intrínsecamente el riesgo de un resultado adverso en el embarazo (30).

La procedencia como factor sociodemográfico tiene gran influencia por la diferencia que existe de accesibilidad a los servicios de salud que tienen las mujeres que habitan en zonas urbanas con las que habitan en zonas rurales, la presencia de este factor duplica el riesgo (un menor número de consultas prenatales, familias más numerosas, hacinamiento, mayor porcentaje de embarazadas que realizan trabajo físico hasta épocas más avanzadas del embarazo, menor nivel de instrucción y mayor frecuencia de gestantes en uniones inestables) de enfermar y morir (44)

Diversos estudios han demostrado en la asociación entre la escolaridad materna y la aparición de sepsis neonatal, se observó una relación inversamente proporcional ya que se da por establecido que por su condición tendrán un mayor

nivel de instrucción y preparación y por lo tanto sus factores de riesgo serán detectados a tiempo en cada visita control prenatal. Con relación a la ocupación como variable sociodemográfica se ha logrado comprobar que esta no guarda relación directa para la aparición de sepsis neonatal en recién nacidos. (30)

### **1.2.7 Fisiopatología de la sepsis y el shock séptico en neonatos**

En los últimos años se han ampliado de manera impresionante los conocimientos sobre la fisiopatología de la sepsis en neonatos. Hoy se sabe que el fenómeno de cascada séptica, que lleva a la falla orgánica múltiple, se debe más a una inadecuada respuesta auto inmunitario que al daño tisular directo de la bacteria. (45)

Como se mencionó, la evidencia clínica y experimental indica que la fisiopatología de esta reacción inflamatoria es mediada por citoquinas que aparecen en la circulación sistémica. Esta evidencia se desprende de tres elementos esenciales: Primero existe un incremento de las citoquinas plasmáticas en todos los síndromes sépticos. Segundo la infusión endovenosa de citoquinas resulta en un estado similar al séptico y tercero los bloqueadores de citoquinas abortan algunos de los efectos fisiológicos de la sepsis. Aunque muchas citoquinas juegan un posible rol en la patogénesis y todas estas han sido aisladas y caracterizadas, sólo cuatro citoquinas tienen un rol clínicamente importante: factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleuquina 1 beta, IL-6 e IL-8. Estas citoquinas se secretan secuencialmente en los modelos experimentales de sepsis. Además se encuentran en estos modelos moléculas naturales y específicas que neutralizan las citoquinas, que se dividen en receptores solubles y antagonistas de receptores (7).

La interacción entre estas citoquinas y las moléculas neutralizantes se cree define la presentación clínica y el pronóstico de la reacción séptica. La endotoxina de los gram-negativos, que entra a la circulación sistémica, es el principal inductor



primario de la reacción séptica, pero en los recién nacidos los gérmenes causales de la sepsis son gram-positivos y sus exotoxinas (27).

A diferencia de adultos y niños mayores, en los que coexisten y se superponen dos fenómenos hemodinámicos llamados shock frío y shock caliente, los recién nacidos sépticos se presentan clínicamente más parecidos al shock frío, con disminución del gasto cardíaco, mal perfundidos, vaso contraídos e hipotensos, agregándose además un fenómeno de aumento de la resistencia vascular pulmonar, que deriva en hipertensión pulmonar. Esto probablemente tenga relación, en el recién nacido, con inhibición del factor de relajación del endotelio (óxido nítrico) y con un importante aumento del tromboxano A<sub>2</sub>, ampliamente demostrado en modelos animales (45).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo General**

Establecer los factores de riesgo obstétrico y neonatal con la presencia de sepsis neonatal temprana en la Clínica Maternidad Rafael Calvo de la ciudad de Cartagena durante los años 2014 a Junio de 2015.

### **2.2 Objetivos Específicos**

1. Establecer la comparabilidad del grupo de pacientes con sepsis neonatal temprana con aquellos que al nacimiento no desarrollaron esta patología respecto a las potenciales variables de confusión como el antecedente de Infecciones de transmisión sexual, las infecciones urinarias, las infecciones vaginales, el sexo del neonato, afiliación a la EPS, procedencia de la madre, escolaridad, asistencia a control prenatal, la edad de la madre y madres adolescentes.
2. Determinar la asociación de la presencia de sepsis neonatal temprana con factores de riesgo obstétricos como el tipo de parto, antecedentes de embarazos con RCIU, número de controles prenatales, edad gestacional en semanas al momento del parto, ruptura de membranas, horas que duró la Ruptura de membranas antes del inicio trabajo de parto, profesional que realiza el control prenatal, número de embarazos, número de Partos, número de cesáreas, número de abortos, número de mortinatos, embarazo múltiple y corioamnionitis; con sepsis neonatal temprana que para la definición del caso se identificará como Presencia de Bacteremia, Presencia de Meningitis Bacteriana y Presencia de neumonía confirmada.
3. Determinar la asociación de la presencia de sepsis neonatal temprana con los factores de riesgo neonatales como el peso en gramos del recién nacido, sufrimiento fetal, prematuridad, APGAR obtenido al minuto de

nacido y APGAR < 7 a los 5 minutos; con sepsis neonatal temprana que para la definición del caso se identificará como Presencia de Bacteremia, Presencia de Meningitis Bacteriana y Presencia de neumonía confirmada.

## **2.3 PROPOSITO**

El propósito de esta investigación es que con la información analizada se pueda mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los recién nacidos con sospecha o confirmación de sepsis neonatal temprana. Al mismo tiempo se pueda disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico del recién nacido con sospecha o confirmación de sepsis neonatal temprana.

Otro de los propósitos importantes consiste en estandarizar procesos, evaluar juiciosa y críticamente la evidencia científica y hacer recomendaciones precisas, respaldadas por la mejor evidencia disponible, para guiar la toma de decisiones en el enfoque y manejo de la sospecha de sepsis neonatal, y del proceso confirmado.

Finalmente generar modelos de matemáticos por el análisis de la información que permitan evaluar resultados de investigación, de manera pragmática medir e interpretar indicadores de riesgo sencillos, válidos y útiles, que sirvan como base para el aseguramiento de la calidad de atención del recién nacido basada en evidencia.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 DISEÑO**

Se realizó un estudio de tipo casos y controles retrospectivo, en recién nacidos de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena entre los años 2014 y el primer periodo de 2015, con el objetivo de establecer la asociación los factores de riesgo de la madre y el hijo con el riesgo de desarrollar sepsis neonatal temprana.

Es un estudio que permite establecer la asociación entre casos definidos de sepsis neonatal temprana, con la identificación de los factores de riesgo de la madre o su hijo los cuales nos permitirán a futuro hacer la revisión en el manejo de este tipo de pacientes y proponer acciones en salud pública que ayuden a disminuir la incidencia de esta patología. Todo lo anterior considerando que en nuestro país, la casi total ausencia de estudios analíticos en recién nacidos, hacen difícil obtener conclusiones para utilizarlos como una terapia en la práctica clínica actual.

#### **3.2 POBLACIÓN**

Se tomó como población diana los pacientes nacidos entre los años 2014 a Junio de 2015. La población accesible estará representada por todos los nacidos en la IPS que proveerá la información.

Se tomó como caso todo paciente que durante el tiempo propuesto para el desarrollo del estudio, presentó sepsis neonatal temprana y como sujeto control a todas los recién nacidos sanos que durante el mismo periodo tiempo en la Maternidad Rafael Clavo de Cartagena, tienen como referente importante la información obstétrica de sus madres. Se obtuvieron los datos de acuerdo a la disponibilidad de tener la información necesaria en la recolección y a los criterios de inclusión y exclusión. Es muy importante aclarar que el investigador principal no tuvo acceso a las historias clínicas de la institución y que la información fué

suministrada por esta, en forma digital y no contiene los nombres de pacientes, ni el número de sus historias.

En consecuencia la definición de caso involucra a recién nacidos menores de 72 horas que expresan un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF), manifestado al menos por dos signos descritos a continuación: Taquipnea (FR > 60 rpm) además de quejido, retracción o desaturación, inestabilidad en la temperatura (< 36° C o > de 37,9°C), llenado capilar mayor a 3 segundos, alteración en los leucocitos (< 4.000/mm<sup>3</sup> o > 34.000/mm<sup>3</sup>), proteína C reactiva > a 10 mg/dl, interleucina 6 (IL-6) o interleucina 8 (IL-8) > 70pg/ml, reacción en Cadena de la polimerasa positiva y que además se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) o de cualquier muestra del árbol respiratorio inferior a agentes microbianos como bacterias, hongos o virus.

### **Criterios de Inclusión y Exclusión:**

#### **Criterios de Inclusión de los casos:**

- Todo nacido vivo con sepsis neonatal temprana (nacido vivo con edad inferior a 72 horas) definida por criterios de laboratorio microbiológico, es decir tomando como base hemocultivo positivo para la definición de bacteremia, cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo para definición de meningitis o neumonía confirmada por imágenes diagnósticas o cultivo con muestra de esputo, lavado bronco alveolar o muestra tomada con cepillo protegido.
- Todo recién nacido vivo con registro de la Unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN) de la institución de salud.

### **Criterios de Exclusión de los casos:**

- Hijos de madres con cualquier tipo de inmunodeficiencia (por VIH o por el uso de corticoides)
- Todo nacido vivo cuya madre tuvo cualquiera de las siguientes patologías infecciosas: Toxoplasmosis, Citomegalovirus, Herpes, Hepatitis B, Rubeola, Sífilis gestacional.
- Se excluirán también los recién nacidos con malformaciones congénitas mayores.

### **Criterios de Inclusión de los controles**

- Los controles serán elegidos del universo de todos los nacidos vivos que se encontraron sanos, por diagnóstico clínico o evidencia de laboratorio, a su salida de la institución y hayan regresado sanos por cita de control; todo esto considerando que la Maternidad Rafael Calvo tiene un convenio con la mayoría de las IPS de las madres que son atendidas en el parto, por lo cual se asegura que las madres regresan para la realización de la primera cita de control.

### **Criterios de Exclusión de los controles**

- Se excluirán los recién nacidos con malformaciones congénitas mayores.
- Hijos de madres con cualquier tipo de inmunodeficiencia (por VIH o por el uso de corticoides)

### 3.3 MUESTRA

Para el cálculo del tamaño muestral en este estudio se define: Nivel de confianza del 95%, poder del 80% con una relación caso control de 1:2. Para el cálculo muestral se consideró igualmente el valor del porcentaje del factor del riesgo que contribuye en menor proporción a generar los casos de sepsis neonatal temprana en la población de estudio y su respectiva razón de disparidad u Odd Ratio (OR) establecido como indicador de riesgo en consideración con la variable de respuesta anteriormente mencionada.

Considerando que los factores de riesgo más relacionados con sepsis neonatal temprana son los de tipo obstétrico, por la posible contaminación que existe por la vía ascendente y/o el canal vaginal al nacimiento, inicialmente se tuvieron en cuenta los factores de riesgo de un estudio publicado por el Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Cuba (4) en el que se encontró que entre los factores de riesgo prenatales para sepsis neonatal temprana que estaban asociados a la madre, se identifican tres principalmente así: parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y sepsis vaginal. De estos el porcentaje del factor del riesgo que contribuye en menor proporción a generar los casos de sepsis neonatal temprana en la población de estudio, es el relacionado con la Ruptura prematura de membranas en 31,8 y 19,5 % de los casos y los controles, respectivamente, con un OR 1,92 y un IC 1,02 - 3,61. Considerando que en Cartagena, en la Clínica Maternidad Rafael Calvo, se realizó entre los años 2010 y 2011 un estudio longitudinal descriptivo que involucra gestantes con ruptura prematura de membranas, en los que se caracterizó el resultado perinatal en los recién nacidos (13), se definió ajustar la prevalencia de los casos de mujeres con ruptura prematura de membranas, en cuyos hijos estuvo presente la sepsis neonatal. Por tal razón, se trabajará con una prevalencia de 26% en lugar del 31,8% definido para los casos inicialmente.



El cálculo del tamaño muestral para los casos y controles se realizó en Epidat 4.0 con los datos de prevalencia de los expuestos en los casos, considerando la ruptura prematura de membranas como factor de riesgo y el respectivo OR de dicha asociación. **(Ver Anexo A)**, La muestra proyectada para los casos y controles según el cálculo muestral es 183 casos y 366 controles con un 95% de confianza, un poder del 80%, obteniendo en la relación evidente 1:2 y aplicando la corrección de continuidad de Yates. Al final en la recolección de la información se superó el límite establecido y se obtuvo un total de 190 casos y 379 controles.

**El muestreo** fue no probabilístico; incluyendo en el estudio al binomio madre hijo que fueron atendidos en la Unidad de cuidado intensivo neonatal para definir los casos y aquellos que por consulta regresaban luego de dar a luz en la institución de salud y fueron atendidos después de las 72 horas de nacidos, de modo que se incluían las primeras gestantes y sus hijos que se encontraron y que cumplieran simultáneamente los criterios de inclusión y exclusión. Se cerró la selección una vez alcanzada la muestra.

### **3.4 HIPOTESIS DE ESTUDIO**

**3.4.1 Hipótesis nula (Ho):** La presencia de factores de riesgo obstétricos, neonatales, sociodemográficos o relacionados con patología infecciosa materna en el binomio madre e hijo no se asocian a los casos de Sepsis neonatal temprana en recién nacidos de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena.

**3.4.2 Hipótesis Alterna (Ha):** La presencia de factores de riesgo obstétricos, neonatales, sociodemográficos o relacionados con patología infecciosa materna en el binomio madre e hijo se asocian a los casos de Sepsis neonatal temprana en recién nacidos de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena.

### 3.5 VARIABLES

A continuación se presentan las variables descritas por la literatura y la clasificación que esta presenta según el riesgo de contraer sepsis neonatal:

Se consideran como factores de riesgo alto para la presencia de infecciones bacterianas en los neonatos, la presencia de ruptura de membranas, fiebre materna, corioamnionitis y parto fortuito. Los factores de riesgo bajo son edad gestacional al nacimiento, el peso al nacimiento, infecciones de vías urinarias y vaginales en la madre. Los factores generales de morbilidad son: Hijo de madre con enfermedades sistémicas (hipertensión del embarazo, diabetes gestacional, enfermedades autoinmunes, hijo de madre hipotiroidea o hipertiroides), recién nacido pre-término, bajo peso, asfixia neonatal moderada o severa, apgar bajo recuperado, trauma obstétrico.

Se organizaron como variables cualitativas los periodos y etapas del ciclo de vida del ser humano, lo mismo que el análisis de las madres adolescentes. Considerando la caracterización de las madres según las Entidades promotoras de salud (EPS) a las que pertenecen, se encontró que algunas de ellas se encontraban sin afiliación al ingreso a la IPS por lo que se definió esta categoría de análisis. Se consideraron igualmente, las variables relacionadas con el régimen subsidiado, la procedencia, el estado civil en el que se colapsaron las categorías en las que las madres refieren tener una pareja (casadas o en unión libre), respecto a aquellas en las que no se refiere tener pareja (Solteras, Separadas y Viudas), lo mismo que la escolaridad en la que se colapsaron las categorías de primaria o ningún estudio y aquellos que son bachilleres o tecnólogos.

Se describen de la misma forma a continuación, las variables del estudio considerando las macrovariables definidas en esta investigación (Ver Anexo B Cuadro de Operacionalización de variables).

| Macrovariables  | Variables   |
|---|---|
| Factores sociodemográficos                                    | Edad de la madre, Entidad prestadora de salud, Seguridad Social, Departamento, Municipio, Procedencia de la madre, Estado civil de la madre, Edad de Inicio de vida sexual, Escolaridad, Profesional que realiza el control prenatal.   |
| Factores Obstétricos  | Tipo de parto, Antecedentes de Embarazos con RCIU, Número de Controles prenatales, Edad gestacional en semanas al momento del parto, Ruptura de membranas, Horas que duró la Ruptura de membranas antes del inicio trabajo de parto, Número de Embarazos, Número de Partos, Número de Cesáreas, Número de Abortos, Número de Mortinatos, Embarazo múltiple y Corioamnionitis. |
| Factores Neonatales   | Sexo del neonato, Peso en gramos del recién nacido, Sufrimiento fetal, Prematuridad, APGAR obtenido al minuto de nacido, APGAR < 7 a los 5 minutos.   |
| Factores asociados a Patología infecciosa de la madre         | Antecedentes de ITS, Infecciones urinarias, Infecciones vaginales.  |
| Factores asociados a la presencia de sepsis neonatal temprana | Presencia de Bacteremia, Presencia de Meningitis Bacteriana, Presencia de neumonía confirmada, Muerte neonatal de causa infecciosa  |

### 3.6 PLAN DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Previo al proceso de ejecución del trabajo, se solicitó el permiso a la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena, los cuales sometieron el proyecto al Comité de Ética de su institución; sobre los aspectos asociados a la información que se requiere para el estudio. Manifestaron su interés en la investigación, presentando como único requerimiento que la información sea la obtenida en los periodos anteriores a Julio de 2015, cuando la UCIN pertenecía a la institución, ya que actualmente es dirigida por una entidad privada. De la misma forma, una vez finalizado el desarrollo del proyecto, este debe ser remitido por el investigador al comité en medio magnético y físico, además de la socialización de dichos resultados.

Existe actualmente el compromiso del subdirector científico de la institución y el apoyo voluntario del personal de salud frente al proyecto y es muy importante aclarar que el investigador principal no tendrá acceso a las historias clínicas de la institución y que la información será suministrada en forma digital. Dicha información no contiene por ende los nombres de los pacientes, ni el número de sus historias, solo la información de las variables solicitadas para el desarrollo de la investigación. (**Ver Anexo C.** Autorización del trabajo de grado en institución de salud)

Los datos se tomaron de fuentes secundarias, los cuales fueron provistos por una base de datos anónima, entre el periodo 2014 a Junio de 2015. La base de datos que provee la institución proporciona la información referente a cinco macrovariables principales: caracterización sociodemográfica, factores obstétricos, características neonatales, patología infecciosa de la madre y factores relacionados con la presencia de sepsis neonatal temprana

Este estudio, de acuerdo con la Resolución 008430 (46) del Ministerio de Salud de Colombia Título II. De la investigación en seres humanos. Capítulo 1. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Artículo 11, fue catalogado

**“sin riesgo”** debido a que la fuente de información es secundaria, y no se establecerá contacto directo con las personas, además se garantizará la confidencialidad de la información registrada en la base de datos, debido a que no existirán códigos de identificación, ni nombres de los sujetos de estudio para dar cumplimiento a los objetivos.

### **3.7 PLAN DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Para la organización de la información se creó una Base de datos en Excel 2010 de conformidad con las variables que se tienen en la tabla de operacionalización. Se efectuó la codificación de las variables cualitativas como 0 (cero) y 1(un) este último cada vez que se identificara una respuesta de las variables de forma positiva o cuando se intente definir el criterio de interés en estudio; especialmente para realizar el análisis multivariado por regresión logística binaria. Para el caso del análisis Bivariado se realizó una base de datos y la codificación de las variables cualitativas se organizó como 1 (uno) y 2 (dos), siendo el menor, el criterio de interés y el mayor el de referencia. En ambos casos se utilizó el software SPSS Versión 22 para analizar la información.

Con el objetivo de evitar los posibles errores del proceso, se verificó que la información de las variables cualitativas de la base de datos en Excel, coincidiera con un identificador numérico asignado para cada categoría de la variable, que estaba definido claramente en la segunda hoja del mismo documento de Excel.

### **3.8 PLAN DE PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se utilizaron tablas resúmenes para establecer la comparabilidad de los grupos de casos y controles. Además se incluyeron en estas tablas, los respectivos valores de OR no ajustados y su intervalo de confianza para las variables en la categorización definida por las macrovariables principales entre las que se encuentran: los factores obstétricos, neonatales, sociodemográficos y los relacionados con patología infecciosa materna. Para el caso de las variables cuantitativas se utilizó igualmente una tabla comparativa en la que se presentó las diferencias en cada variable por los valores la mediana, la desviación estándar y el rango intercuartilico. Además se presentó el valor de P de la prueba de U de Mann Whitney considerando que los datos no cumplen con el supuesto de normalidad. Todo lo anterior en lo que respecta al análisis Bivariado.

Con relación al análisis multivariante por regresión logística, se presentaron dos tablas; donde se compararon los OR ajustados y sus respectivos intervalos de confianza, con los OR crudos obtenidos del análisis Bivariado.



### 3.9 PLAN DE ANALISIS DE LA INFORMACIÓN

Para realizar el análisis a fin de establecer la comparabilidad de los grupos de estudio, se calcularon frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas que se consideraron teóricamente al inicio de la investigación como potenciales confusores tal es el caso de: El antecedente de Infecciones de transmisión sexual, las infecciones urinarias, las infecciones vaginales, el sexo del neonato, afiliación a la EPS, procedencia de la madre, escolaridad, asistencia a control prenatal, la edad de la madre y madres adolescentes. Para el caso de las cuantitativas como la edad de la madre y la Edad de Inicio de vida sexual. Se calcularon las medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango intercuartilico y desviación estándar)

Con el fin de realizar el análisis comparativo de los casos y controles en relación con las variables cuantitativas obstétricas, neonatales, las sociodemográficas y las relacionadas con patología infecciosa materna; se calcularon la mediana, la desviación estándar y el rango intercuartilico. De igual forma se determinó luego de comprobar los supuestos de normalidad y homocedasticidad las diferencias significativas entre las categorías de la variable dependiente. Considerando que no se cumplió con los supuestos de normalidad se utilizó la prueba de U de Mann Whitney determinando significativa entre ambos grupos (Véase **Anexo D**. Pruebas de Normalidad). Las variables que se consideraron son las siguientes: La edad gestacional al nacimiento en semanas, edad de la madre, numero embarazos, número de partos, número de abortos, número de cesáreas, número de controles prenatales, edad extrauterina, peso del recién nacido. Para el caso de las variables obstétricas y neonatales cualitativas como como el tipo de parto, antecedentes de embarazos con RCIU, ruptura de membranas, profesional que realiza el control prenatal, embarazo múltiple, corioamnionitis, sufrimiento fetal y prematuridad, se calcularon sus frecuencias y porcentajes.

Con el fin de evidenciar la asociación, utilizando como variable dependiente la sepsis neonatal temprana; se realizó primeramente con las variables cualitativas la

construcción de tablas de contingencia utilizando el análisis de Chi-cuadrado por la definición del valor de  $P < 0,05$ , realizando el análisis y definiendo independencia de las variables. Para el análisis Bivariado se utilizó la prueba de asociación estadística Chi-cuadrado con corrección de Pearson para el cruce de variables cualitativas politómicas o de las dicotómicas con valores esperados mayores de cinco en cada celda. Se manejó esta misma prueba con corrección de Fisher, para las variables dicotómicas, con al menos un valor esperado menor de cinco.

Luego se determinó la fuerza de asociación por la construcción de tablas de 2x2 considerando los valores de la razón de disparidad (OR sin ajustar) con sus respectivos intervalos de confianza. Es importante aclarar que esta medida de riesgo no se estimó con el fin de definir factores de riesgo ya que se utilizaron métodos de regresión logística binaria que permitieron identificar los OR (ajustados) para las variables que en el análisis Bivariado se encontraron asociadas, aquellas en las que se definió un valor de  $p < 0,20$  o tuvieron una relación plausible con los casos de sepsis neonatal temprana. Además se tuvo en cuenta las variables con valores esperados superiores a cinco en cada celda, a fin de considerar como significativos los intervalos de confianza de las medidas de riesgo y su inclusión en la construcción del modelo. De igual forma y a fin de ajustar los OR se incluyeron para la construcción del modelo, los posibles confusores que se definieron teóricamente.

Para el caso de las variables: Edad de inicio de vida sexual, escolaridad, régimen subsidiado, antecedente de RCIU, embarazo múltiple, infección urinaria, procedencia y asistencia al control prenatal; no se encontró asociación con la variable dependiente, por lo que la mayoría de estas variables, no se incluyeron en el análisis multivariado a excepción de la asistencia al control prenatal que previamente se identificó como un potencial confusor.

Previo al análisis multivariante se realizó el análisis de multicolinealidad entre las variables tipo de parto y ruptura prematura de membranas, también se evaluó la relación de las variables prematuridad, bajo peso al nacer y recién nacidos  $< 2500$

gramos y finalmente se consideró evaluar multicolinealidad con las variables antecedente de ITS e infecciones vaginales. Finalmente y luego del análisis de multicolinealidad se decidió incluir en el análisis multivariado las variables prematuridad, tipo de parto, ruptura prematura de membranas e infección vaginal. Para observar el análisis completo (**Ver Anexo E**).

Teniendo en cuenta que las variables bajo peso al nacimiento y corioamnionitis presentaron valores esperados inferiores a 5 en los controles expuestos; se decidió no incluir en el análisis multivariado.

Las variables incluidas en el modelo final multivariado, por las que se evaluó el riesgo de desarrollar sepsis neonatal temprana fueron: Ruptura prematura de membranas > 18 horas, infecciones vaginales, tipo de parto (vaginal), sexo del neonato (masculino), madres sin compañero y prematuridad. Es importante aclarar que el modelo final fue ajustado considerando las variables madres adolescentes, sin afiliación a EPS y asistencia al control prenatal.

### **3.10 CONTROL DE SESGOS**

Dentro de los potenciales sesgos en este tipo de estudios se encuentran los siguientes:

El Sesgo de selección en la escogencia de los casos y los controles y en la definición los casos de sepsis neonatal temprana, la cual se definirá por criterios clínicos y de laboratorio. Se controla definiendo claramente los criterios de inclusión y exclusión de casos y controles.

El Sesgo de medición considerando que ninguno de los análisis bioquímico disponibles como (PCR, Procalcitonina, etc.) hasta el momento tiene una especificidad del 100%, y que las muestras sanguíneas (1 mL) para hemocultivo no sean obtenidas con técnica aséptica mostrando falsos positivos. Se requiere entonces como estrategia de control definir casos de sepsis neonatal por criterios clínicos y de laboratorio al mismo tiempo y fundamentados en el criterio del Especialista y en el reporte que hace de su clasificación diagnóstica.

Sesgo de Información considerando que en la direccionalidad del estudio es retrospectivo y alguna información será sólo la asentada en el expediente clínico, sin tener la posibilidad de buscar datos intencionadamente; se trabajará únicamente con variables que puedan reportarse en historia clínica materna y del recién nacido. Sin embargo, por tratarse de pacientes con sepsis demostrada con cultivo positivo, las conclusiones son válidas.

Con relación al sesgo de confusión se utilizó el modelo matemático que emplea la Regresión logística binaria, en el que se introduce en el mismo modelo la potencial variable confusora, las variables de interés obstétricas y neonatales y la variable dependiente que para este caso es categórica, lo anterior permite extraer la máxima información del estudio y definir nuestros confusores realizando un ajuste estadístico.

### 3.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para este estudio se tuvieron en cuenta las pautas nacionales e internacionales que en materia de investigación biomédica se tienen disponibles:

A nivel internacional en materia de investigación biomédica se fundamentó en los criterios del Código de Núremberg Declaración de Helsinki Informe Belmont Guías de la Buena Práctica Clínica Pautas de la CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas). A nivel nacional la reglamentación colombiana vigente es la Resolución 008430 de 1993 (en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud), según esta última norma esta investigación se clasifica **sin riesgo**, teniendo en cuenta el artículo 11, que establece que un estudio que emplea técnicas y método de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: Revisión de Historias Clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. (46) Considerando entonces la misma naturaleza de esta investigación y la manera de cómo se recogerán los datos por la revisión de datos hospitalarios provenientes de una base de datos anónima en la que: no se tiene en cuenta información que compromete la identidad de los pacientes, es necesario que se solicite permiso a la Institución o en caso dado al Comité de Ética donde se halla la información y cabe anotar que en esta investigación se guardara la confidencialidad de los participantes, de tal manera que en los resultados no se darán a conocer de forma individual, ninguno de los sujetos de investigación y en las publicaciones se protegerá la identidad de los mismos y de la institución de salud.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Comparación de las Características Sociodemográficas de Casos y Controles en las madres de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015

En relación con las características sociodemográficas se consideraron las siguientes variables cuantitativas: La edad y la edad de inicio de relaciones sexuales.

En esta primera fase del análisis Bivariado, se consideró la edad. Se puede identificar que a pesar de que la diferencia en las medianas de los casos (21 años), y los controles (22 años) es de un año; existe diferencia estadísticamente significativa en las edades de los casos y los controles, ( $p= 0,0001$ ) todo esto considerando además, que el 50% de las edades intermedias de los casos se encuentran entre 18 y 25 años y el 50% de las edades intermedias de los controles entre 20 y 27 años.

En relación con las edades de inicio de relaciones sexuales tanto en casos como en controles no se evidencia diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,138$ ). La mediana para ambos grupos es 17 años y el 50% de las edades intermedias de inicio de relaciones sexuales para ambos grupos se encuentra entre 15 y 18 años.

Considerando los periodos y etapas del ciclo de vida del ser humano; se evidencia relación de esta variable con la presencia de sepsis neonatal temprana ( $p= 0,001$ ). Identificando la categoría adultos Jóvenes como categoría de referencia, respecto al resto de edades, se observó una relación significativa con el desarrollo de Sepsis neonatal temprana (OR no ajustado 0,479 IC 95% 0,321 – 0,715). Cuando se evaluó la categoría de madres adolescentes; se encontró asociación estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ) con la presencia de sepsis neonatal temprana, (OR no ajustado 2,185 IC 95% 1,430 - 3,340).

Con relación a las madres sin afiliación a EPS, se observa que existe una relación estadísticamente significativa ( $p=0,002$ ) con la presencia de sepsis neonatal temprana; (OR no ajustado 2,789 IC 95% 1,443 - 5,389).

Considerando el régimen subsidiado ( $p= 0,052$ ) y la escolaridad ( $p=0,309$ ); no se observa una asociación estadísticamente significativa entre estas variables y la presencia de sepsis neonatal temprana en los hijos de madres que tienen estas características dentro de la población de estudio.

Teniendo en cuenta el estado civil y al colapsar las categorías de esta variable en las que las madres no refieren tener compañero como el caso de las solteras, separadas y viudas, respecto a aquellas en las que refieren tener un compañero como es el caso de las casadas y las que viven en unión libre; se evidencia una relación estadísticamente significativa ( $p= 0,0001$ ) con la presencia de sepsis neonatal temprana (OR no ajustado 8,833 IC 95% 5,517 - 14,141) (Ver tabla 1)

**Tabla 1. Comparación de las Características Sociodemográficas de Casos y Controles en las madres de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015**

| VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS CUANTITATIVAS | N                            | Perdidos | Casos       |      |                 | N    | Perdidos           | Controles              |      |          | P- Valor |
|---|------------------------------|----------|-------------|------|-----------------|------|--------------------|------------------------|------|----------|----------|
|   |                              |          | Mediana     | DS   | RIC             |      |                    | Mediana                | DS   | RIC      |          |
| Edad                                      | 190                          | 0        | 21          | 5,91 | 18-25           | 379  | 0                  | 22                     | 5,62 | 20-27    | 0,001*** |
| Edad de inicio de vida sexual             | 179                          | 11       | 17          | 2,55 | 15-18           | 377  | 2                  | 17                     | 2,63 | 15-18    | 0,138*** |
|   |                              |          |             |      |                 |      |                    |                        |      |          |          |
| VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS CUALITATIVAS  | Categorías                   |          | Casos (190) |      | Controles (379) |      | OR sin ajustar     | Intervalo de Confianza |      | P- Valor |          |
| N   |                              |          | %           | N    | %               |      |                    |                        |      |          |          |
| Grupos de Edad                            | Adolescentes (14-18 años)    |          | 53          | 27   | 57              | 15   | 0,479 <sup>a</sup> | 0,321 –0,715           |      | 0,001*   |          |
|   | Adultos Jóvenes (19-35 Años) |          | 129         | 67,9 | 309             | 81,5 |                    |                        |      |          |          |
|   | Adultos Maduros (36-44 Años) |          | 8           | 4,2  | 13              | 3,4  |                    |                        |      |          |          |
| Madres Adolescentes                       | Si                           |          | 53          | 27,9 | 57              | 15   | 2,185              | 1,430 - 3,340          |      | 0,001*   |          |
|   | No                           |          | 137         | 72,1 | 322             | 85   |                    |                        |      |          |          |
| Sin afiliación a EPS                      | Si                           |          | 22          | 11,6 | 17              | 4,5  | 2,789              | 1,443 - 5,389          |      | 0,002*   |          |

|  |                           |     |      |     |      |       |                |         |
|--|---------------------------|-----|------|-----|------|-------|----------------|---------|
|  | No                        | 168 | 88,4 | 362 | 95,5 |       |                |         |
| Régimen Subsidiado   | Si                        | 188 | 98,9 | 363 | 95,8 | 4,143 | 0,943 - 18,21  | 0,052*  |
|  | No                        | 2   | 1,1  | 16  | 4,2  |       |                |         |
| Procedencia  | Rural                     | 0   | 0    | 41  | 10,9 | NA    | NA             | 0,001** |
|  | Urbana                    | 190 | 100  | 336 | 89,1 |       |                |         |
| Estado Civil   | Sin compañero             | 82  | 43,2 | 30  | 7,9  | 8,833 | 5,517 – 14,141 | 0,0001* |
|  | Con compañero             | 108 | 56,8 | 349 | 92,1 |       |                |         |
| Escolaridad  | Bachilleres y tecnólogos  | 110 | 67,1 | 187 | 62,3 | 1,231 | 0,825 - 1,838  | 0,309*  |
|  | Primaria o ningún estudio | 54  | 32,9 | 113 | 37,7 |       |                |         |
| Fuente: Datos obtenidos del proyecto; Asociación de los factores obstétricos y neonatales con los casos de Sepsis Neonatal Temprana de la Clínica Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014 - 2015             |                           |     |      |     |      |       |                |         |
| *Chi cuadrado corrección Pearson ** Chi cuadrado corrección Fisher *** U Mann-Whitney RIC: Rango Intercuartilico DS: Desviación Estándar α OR Calculado teniendo como referencia la categoría adultos jóvenes. |                           |     |      |     |      |       |                |         |

## 4.2 Comparación de las Características Obstétricas de Casos y Controles en las madres de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015

En relación con las variables obstétricas se consideraron las siguientes variables cuantitativas: Edad gestacional al momento del parto, número de controles prenatales y las horas de ruptura prematura de membranas (RPM).

Con relación a la edad gestacional en semanas al momento del parto, se observa que a pesar de que la mediana en casos y controles es de 39 semanas, existe diferencia significativa ( $p=0,001$ ) entre las edades gestacionales de las madres que tuvieron los casos respecto a los controles; todo esto considerando además que el 50% de las edades gestacionales intermedias al momento del parto en los casos se encuentran entre 37 y 39 semanas y en los controles este 50% de las edades gestacionales intermedias se encuentra entre 38 y 40 semanas.

Con relación al número de controles prenatales la mediana para el número de controles prenatales para casos y controles es de 5. No se observó diferencia significativa ( $p= 0,337$ ) entre el número de controles prenatales realizados por las madres de los casos y controles. Igualmente el 50% del número de controles prenatales intermedios de los casos y controles es entre 3 y 7.



En relación con las horas de la ruptura prematura de membranas; la mediana en los casos fue de 18 horas y en los controles fue mucho menor de 5 horas. Se observa entonces una diferencia significativa ( $p=0,0001$ ) en las horas de RPM en las madres de los casos respecto a los controles. Todo lo anterior considerando además que el 50% de las horas intermedias de RPM en los casos se encuentran entre 6 y 24 horas y en los controles este valor es entre 1 y 6 horas.

Con relación a las variables cualitativas se consideraron el tipo de parto, antecedente de retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), la asistencia al control prenatal, la ruptura prematura de membranas mayor de 18 horas, la corioamnionitis y el embarazo múltiple.

Con relación al tipo de parto se observó asociación estadísticamente significativa ( $p= 0,0001$ ) entre el parto vaginal y la presencia de sepsis neonatal temprana. (OR no ajustado 2,583 IC 95% 1,807 - 3,692).

Con relación al retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), la asistencia al control prenatal, la corioamnionitis y el embarazo múltiple; no se observó una asociación estadísticamente significativa con la presencia de sepsis neonatal temprana.

Respecto a la Ruptura prematura de membranas y teniendo como punto de corte teórico el tener una RPM mayor de 18 horas como posible riesgo de infección. Se observó una relación estadísticamente significativa ( $p=0,0001$ ) entre RPM en madres y la presencia de sepsis neonatal temprana en los recién nacidos (OR no ajustado 29,99 IC 95% 16,10 - 55,86) (Ver tabla 2)

**Tabla 2. Comparación de las Características Obstétricas de Casos y Controles en las madres de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015**

| VARIABLES<br>OBSTETRICAS<br>CUANTITATIVAS | N   | Perdidos | Casos   |      |       | N   | Perdidos | Controles |      |       | P- Valor |
|---|-----|----------|---------|------|-------|-----|----------|-----------|------|-------|----------|
|   |     |          | Mediana | DS   | RIC   |     |          | Mediana   | DS   | RIC   |          |
| Edad Gestacional al momento del parto     | 190 | 0        | 39      | 2,08 | 37-39 | 379 | 0        | 39        | 1,30 | 38-40 | 0,001*** |

|  |            |             |      |                 |        |                |                        |          |      |     |           |
|--|------------|-------------|------|-----------------|--------|----------------|------------------------|----------|------|-----|-----------|
| Número de controles prenatales   | 190        | 0           | 5    | 2,76            | 3 – 7  | 379            | 0                      | 5        | 2,74 | 3-7 | 0,337***  |
| Horas de la Ruptura prematura de membranas   | 190        | 0           | 18   | 35,11           | 6 – 24 | 379            | 0                      | 5        | 4,93 | 1-6 | 0,0001*** |
|  |            |             |      |                 |        |                |                        |          |      |     |           |
| VARIABLES OBSTETRICAS CUALITATIVAS   | Categorías | Casos (190) |      | Controles (379) |        | OR sin ajustar | Intervalo de Confianza | P- Valor |      |     |           |
|  |            | N           | %    | N               | %      |                |                        |          |      |     |           |
| Tipo de Parto  | Vaginal    | 108         | 56,8 | 128             | 33,8   | 2,583          | 1,807 - 3,692          | 0,0001*  |      |     |           |
|  | Cesarea    | 82          | 43,2 | 251             | 66,2   |                |                        |          |      |     |           |
| Antecedente de RCIU  | Si         | 2           | 1,1  | 6               | 1,6    | 0,661          | 0,132 - 3,308          | 0,725**  |      |     |           |
|  | No         | 188         | 98,9 | 373             | 98,4   |                |                        |          |      |     |           |
| Asistencia al control prenatal   | Si         | 164         | 86,3 | 323             | 85,2   | 1,094          | 0,662 - 1,806          | 0,727*   |      |     |           |
|  | No         | 26          | 13,7 | 56              | 14,8   |                |                        |          |      |     |           |
| Ruptura prematura de membranas mayor 18 horas  | Si         | 98          | 51,6 | 13              | 3,4    | 29,99          | 16,10 - 55,86          | 0,0001*  |      |     |           |
|  | No         | 92          | 48,4 | 366             | 96,6   |                |                        |          |      |     |           |
| Corioamnionitis  | Si         | 19          | 10   | 0               | 0      | NA             | NA                     | 0,001**  |      |     |           |
|  | No         | 171         | 90   | 379             | 100    |                |                        |          |      |     |           |
| Embarazo Múltiple  | Si         | 45          | 23,7 | 117             | 30,9   | 0,695          | 0,466 - 1,036          | 0,073*   |      |     |           |
|  | No         | 145         | 76,3 | 262             | 69,1   |                |                        |          |      |     |           |
| Fuente: Datos obtenidos del proyecto; Asociación de los factores obstétricos y neonatales con los casos de Sepsis Neonatal Temprana de la Clínica Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014 - 2015 |            |             |      |                 |        |                |                        |          |      |     |           |
| *Chi cuadrado corrección Pearson ** Chi cuadrado corrección Fisher *** U Mann-Whitney RIC: Rango Intercuartílico DS: Desviación Estándar   |            |             |      |                 |        |                |                        |          |      |     |           |

### 4.3 Comparación de las Características Neonatales de Casos y controles de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015.

Siguiendo con el análisis Bivariado y esta vez analizando las relaciones de las variables neonatales, se pueden identificar claramente dos variables cuantitativas como son; Peso en gramos de recién nacido y el APGAR al minuto de nacido. Se observó que la mediana de los pesos en controles (3500g) es mayor a la obtenida en el análisis de los casos (3065g). Se observó que estadísticamente existe una diferencia significativa ( $p= 0,0001$ ) en el peso de ambos grupos. Todo lo anterior se evidencia en la lectura del rango Intercuartílico en la que para los casos se observa que el 50% de los pesos intermedios en recién nacidos se encuentran entre 2700g y 3422g. Para el caso de los controles el 50% de los pesos intermedios de los recién nacido se encuentran entre 3150g y 3899g.

Con relación al APGAR al minuto de nacido se evidencia a pesar de que la mediana para los casos y controles es igual, se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,0001$ ) entre ambos grupos. El 50% de los APGAR intermedios al minuto de nacido en los casos se encuentra entre 7 y 8. Para el caso de los controles no existe un rango definido considerando que la dispersión de los datos es muy baja 0,71.

Para el caso de las variables cualitativas neonatales se encontró en el análisis Bivariado que la mayoría estaban asociadas estadísticamente con la presencia de sepsis neonatal temprana.

Para el caso de la prematuridad, la cual es definida por la edad gestacional al momento del parto; se observó una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,0001$ ) entre ser pretérmino y desarrollar sepsis neonatal temprana (OR no ajustado 4,68 IC 95% 2,582 – 8,512).

Con relación al sexo del recién nacido se evidencia claramente una relación estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ) entre el sexo masculino y la presencia de sepsis neonatal temprana (OR no ajustado 1,836 IC 95% 1,285 - 2,624).

En relación con el bajo peso al nacimiento, a pesar de que se observa una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,0001$ ) con la presencia de sepsis neonatal temprana; (OR no ajustado 23,22 IC 95% 2,976 – 181,31) se encontraron valores esperados inferior a cinco en las celdas; lo que explica la amplitud del intervalo de confianza y determina la falsa asociación incluso cuando este intervalo de confianza no pase por uno.

De igual forma se analizó la variable relacionada con recién nacidos menores de 2500g sin considerar si el recién nacido se encontraba a término. Se evidencia asociación estadísticamente significativa ( $p=0,0001$ ) con la presencia de sepsis neonatal temprana no importando la edad gestacional al nacimiento, (OR no ajustado 5,673 IC 95% 3,018 – 10,66).

Con relación al APGAR menor de 8 al minuto de nacido se evidencia una asociación estadísticamente significativa (0,0001) con la presencia de sepsis neonatal temprana (OR no ajustado 2,471 IC 95% 1,593 – 3,834). Para el caso del APGAR menor de 7 a los 5 minutos no se observó una relación estadísticamente significativa (p=1,000) (Ver tabla 3).

**Tabla 3. Comparación de las Características Neonatales de Casos y controles de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015**

| VARIABLES NEONATALES CUANTITATIVAS | N   | Perdidos | Casos   |       |           | N   | Perdidos | Controles |       |           | P- Valor  |
|------------------------------------|-----|----------|---------|-------|-----------|-----|----------|-----------|-------|-----------|-----------|
|                                    |     |          | Mediana | DS    | RIC       |     |          | Mediana   | DS    | RIC       |           |
| Peso en gramos recién nacido       | 190 | 0        | 3065    | 588,1 | 2700-3422 | 379 | 0        | 3500      | 487,4 | 3150-3800 | 0,0001*** |
| APGAR al minuto de nacido          | 190 | 0        | 8       | 0,79  | 7-8       | 379 | 0        | 8         | 0,71  | 8-8       | 0,0001*** |

| VARIABLES NEONATALES CUALITATIVAS | Categorías | Casos (190) |      | Controles (379) |      | OR sin ajustar | Intervalo de Confianza | P- Valor |
|-----------------------------------|------------|-------------|------|-----------------|------|----------------|------------------------|----------|
|                                   |            | N           | %    | N               | %    |                |                        |          |
| Prematuridad                      | Si         | 36          | 18,9 | 18              | 4,7  | 4,688          | 2,582 – 8,512          | 0,0001*  |
|                                   | No         | 154         | 81,1 | 361             | 95,3 |                |                        |          |
| Sexo Recién del nacido            | Masculino  | 120         | 63,2 | 183             | 48,3 | 1,836          | 1,285 - 2,624          | 0,001*   |
|                                   | Femenino   | 70          | 36,8 | 196             | 51,7 |                |                        |          |
| Bajo peso al nacer                | Si         | 11          | 5,8  | 1               | 0,3  | 23,22          | 2,976 - 181,31         | 0,0001** |
|                                   | No         | 179         | 94,2 | 378             | 99,7 |                |                        |          |
| Menores de 2500 gramos            | Si         | 36          | 18,9 | 15              | 4    | 5,673          | 3,018 - 10,66          | 0,0001*  |
|                                   | No         | 154         | 81,1 | 364             | 96   |                |                        |          |
| APGAR menor de 8 al minuto        | Si         | 51          | 26,8 | 49              | 12,9 | 2,471          | 1,593 - 3,834          | 0,0001*  |
|                                   | No         | 139         | 73,2 | 330             | 87,1 |                |                        |          |
| APGAR menor de 7 a los 5 minutos  | Si         | 2           | 1,1  | 5               | 1,3  | 0,796          | 0,153 - 4,140          | 1,000**  |
|                                   | No         | 188         | 98,9 | 374             | 98,7 |                |                        |          |

Fuente: Datos obtenidos del proyecto; Asociación de los factores obstétricos y neonatales con los casos de Sepsis Neonatal Temprana de la Clínica Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014 - 2015

\*Chi cuadrado corrección Pearson \*\* Chi cuadrado corrección Fisher \*\*\* U Mann-Whitney RIC: Rango Intercuartilico DS: Desviación Estándar

#### 4.4 Comparación de las características relacionadas con patología infecciosa materna en Casos y Controles de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015.

Dentro de las variables que se relacionan con patología infecciosa materna con la presencia de sepsis neonatal temprana se observaron las infecciones vaginales y los antecedentes de infecciones de transmisión sexual. Teniendo en cuenta las infecciones urinarias no se evidencia asociación estadísticamente significativa con la presencia en los hijos de sepsis neonatal temprana ( $p=0,052$ ).

Con relación a las infecciones vaginales se evidencia una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,0001$ ) con la presencia de sepsis neonatal temprana. (OR no ajustado 14,86 IC 95% 5,106-43,26).

Finalmente considerando los antecedentes de infección de transmisión sexual en las madres se evidencia una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,0001$ ) con la presencia de sepsis neonatal temprana en sus hijos (OR no ajustado 15,57 IC 95% 4,583 - 52,92) (Ver tabla 4).

**Tabla 4. Comparación de las Características relacionadas con patología infecciosa materna en Casos y Controles de pacientes con sepsis neonatal temprana de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015.**

| VARIABLES CUALITATIVAS   | Categorías | Casos (190) |      | Controles (379) |      | OR sin ajustar | Intervalo de Confianza | P- Valor |
|--|------------|-------------|------|-----------------|------|----------------|------------------------|----------|
|  |            | N           | %    | N               | %    |                |                        |          |
| Infecciones vaginales  | Si         | 26          | 13,7 | 4               | 1,1  | 14,86          | 5,106 - 43,26          | 0,0001** |
|  | No         | 164         | 86,3 | 375             | 93,9 |                |                        |          |
| Antecedente de Infección de transmisión sexual   | Si         | 21          | 11,1 | 3               | 0,8  | 15,57          | 4,583 - 52,92          | 0,0001** |
|  | No         | 169         | 88,9 | 376             | 99,2 |                |                        |          |
| Infecciones Urinarias  | Si         | 9           | 4,7  | 7               | 1,8  | 2,642          | 0,969 - 7,209          | 0,052*   |
|  | No         | 181         | 95,3 | 372             | 98,2 |                |                        |          |
| Fuente: Datos obtenidos del proyecto; Asociación de los factores obstétricos y neonatales con los casos de Sepsis Neonatal Temprana de la Clínica Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014 - 2015 |            |             |      |                 |      |                |                        |          |
| *Chi cuadrado corrección Pearson ** Chi cuadrado corrección Fisher   |            |             |      |                 |      |                |                        |          |

#### 4.5 Análisis multivariante de la asociación entre variables obstétricas, neonatales y las relacionadas con patología infecciosa materna, con la presencia de sepsis neonatal temprana.

En una segunda fase del análisis se continuó con el análisis multivariante, usando la regresión logística binaria, en la que se consideraron aquellas variables que en el análisis Bivariado presentaron una asociación estadísticamente significativa y aquellas que aunque no se encontraran asociadas tienen importancia y relevancia clínica con la presencia de Sepsis neonatal temprana y se consideró el análisis de multicolinealidad a fin de no incluir variables que no aporten al modelo. Para ello se ajustó por edad de la madre, con seis variables principales del estudio que en el análisis por regresión logística siguieron manteniendo su característica de asociación; mostrando el riesgo de desarrollar sepsis neonatal temprana en los hijos de madres que tienen una ruptura prematura de membrana > 18 horas (OR 40,50 IC 95% 19,85-82,64), el riesgo de sepsis por tipo de parto vaginal (OR 2,80 IC 95% 1,655-4,738), el sexo masculino en el recién nacido (OR 2,407 IC 95% 1,411-4,106), madres sin compañeros (OR 13,72 IC 95% 7,115-26,49), infecciones vaginales (OR 19,21 IC 95% 5,551-66,52) y prematuridad (OR 3,021 IC 95% 1,212-7,530). (Ver tabla 5).

Para ver todas las tablas anexas al modelo ajustado por edad y las explicaciones respectivas (**Véase Anexo F**)

**Tabla 5. Resultados del análisis de regresión logística del efecto de las variables independientes sobre el desarrollo de sepsis neonatal temprana ajustado por edad materna en la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015.**

| Variables                    | OR Crudo | IC 95% |       | OR Ajustado<br>(Exp B) | IC 95% para (EXP $\beta$ ) |       |
|------------------------------|----------|--------|-------|------------------------|----------------------------|-------|
|                              |          | LI     | LS    |                        | LI                         | LS    |
| RPM > 18 horas               | 29,99    | 16,1   | 55,86 | 40,50                  | 19,853                     | 82,64 |
| Tipo de Parto (Vaginal)      | 2,583    | 1,807  | 3,692 | 2,800                  | 1,655                      | 4,738 |
| Sexo del Neonato (Masculino) | 1,836    | 1,285  | 2,624 | 2,407                  | 1,411                      | 4,106 |
| Infecciones vaginales        | 14,86    | 5,106  | 43,26 | 19,21                  | 5,551                      | 66,52 |
| Madres sin compañero         | 8,833    | 5,517  | 14,14 | 13,72                  | 7,115                      | 26,49 |
| Prematuridad                 | 4,688    | 2,582  | 8,512 | 3,021                  | 1,212                      | 7,530 |

#### **Ajuste por las seis variables independientes y la edad de la madre**

Fuente: Datos obtenidos del proyecto; Asociación de los factores obstétricos y neonatales con los casos de Sepsis Neonatal Temprana de la Clínica Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014 – 2015

En un segundo modelo se ajustaron las variables independientes consideradas en modelo inicial, con tres variables que pudieran considerarse potenciales confusores e incidir en el resultado; las variables consideradas son: madres adolescentes, sin afiliación a EPS y asistencia al control prenatal. Considerando lo anterior se mantuvo en todos los casos las asociaciones obtenidas en el modelo inicial ajustado por edad y que en el análisis por regresión logística siguieron manteniendo su característica de asociación después de considerarse significativas en el análisis Bivariado. Así la ruptura prematura de membrana >18 horas (OR 42,78 IC 95% 20,79-88,0), la variable presencia infecciones vaginales en el embarazo (OR 17,85 IC 95% 5,050-63,08), el riesgo de sepsis por tipo de parto vaginal (OR 2,651 IC 95% 1,569-4,480) el sexo masculino del recién nacido (OR 2,435 IC 95% 1,422-4,170), madres sin compañeros (OR 12,07 IC 95% 6,141-23,76) y prematuridad (OR 3,035 IC 95% 1,196-7,703) (Ver tabla 6)

Para ver todas las tablas anexas al modelo ajustado por edad (**Véase Anexo G**)

**Tabla 6. Resultados del análisis de regresión logística del efecto de las variables independientes sobre el desarrollo de sepsis neonatal temprana ajustado por madres adolescentes, EPS sin definir o en trámite y asistencia al control prenatal en la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014-2015**

| Variables  | OR Crudo | IC 95% |       | OR Ajustado<br>(Exp $\beta$ ) | IC 95% para (EXP $\beta$ ) |       |
|--|----------|--------|-------|-------------------------------|----------------------------|-------|
|  |          | LI     | LS    |                               | LI                         | LS    |
| RPM > 18 horas   | 29,99    | 16,1   | 55,86 | 42,78                         | 20,79                      | 88,0  |
| Infecciones vaginales  | 14,86    | 5,106  | 43,26 | 17,85                         | 5,050                      | 63,08 |
| Tipo de Parto (Vaginal)  | 2,583    | 1,807  | 3,692 | 2,651                         | 1,569                      | 4,480 |
| Sexo del Neonato (Masculino)   | 1,836    | 1,285  | 2,624 | 2,435                         | 1,422                      | 4,170 |
| Madres sin compañero   | 8,833    | 5,517  | 14,14 | 12,07                         | 6,141                      | 23,76 |
| Prematuridad   | 4,688    | 2,582  | 8,512 | 3,035                         | 1,196                      | 7,703 |
| <b>Ajuste por las seis variables independientes y madres adolescentes, Sin afiliación a EPS y asistencia al control prenatal.</b>  |          |        |       |                               |                            |       |
| Fuente: Datos obtenidos del proyecto; Asociación de los factores obstétricos y neonatales con los casos de Sepsis Neonatal Temprana de la Clínica Maternidad Rafael Calvo de Cartagena 2014 – 2015 |          |        |       |                               |                            |       |

## 5. DISCUSIÓN

Los factores neonatales que se encontraron asociados a sepsis temprana son los relacionados con el sexo del recién nacido y la prematuridad que es una variable que se obtiene de la edad gestacional del hijo al momento del parto y cuando se analizó de forma cuantitativa en el análisis Bivariado se encontró asociada a SNT.

Las demás variables neonatales no se consideraron para incluirlas en el modelo, muy a pesar de que algunas mostraron asociación estadística en el análisis bivariado, porque por ejemplo para el caso del APGAR < 8 al minuto de nacido se encontró asociada pero la medición final que se realiza a los cinco minutos no se asocia a sepsis temprana, todo esto teniendo en cuenta que esta una medición continua y posiblemente el recién nacido se recupere de la medición inicial al minuto. De la misma forma sucedió para el caso de los menores de 2500g que en el análisis de multicolinealidad se encontró asociada a prematuridad, por lo que no pueden usarse ambas variables en la construcción del modelo. Teóricamente fue mejor usar prematuridad considerando que todos los recién nacidos menores de 2500g eran prematuros y no todos los prematuros tenían la condición de ser menores de 2500g. El caso de los recién nacidos con bajo peso al nacer; es distinto considerando que se observaron valores esperados inferiores a cinco en una de las celdas y eso hace que su intervalo de confianza además de ser muy amplio no sea significativo.

De igual forma los dos factores obstétricos más importantes son los relacionados con la Ruptura prematura de membrana > de 18 horas y el tipo de parto. Para el caso los factores sociodemográficos es importante destacar el caso de las madres que viven sin compañeros y con relación los relacionados con patología infecciosa materna se destaca la infección vaginal como característica importante a la hora de establecer asociación con sepsis neonatal temprana.



Los resultados de esta investigación son comparables con lo reportados en la literatura. Con relación al **sexo del recién nacido**, se encontró asociación con el sexo masculino. Los hallazgos en relación con esta variable, fueron similares a los obtenidos internacionalmente por Valverde y Farías (47); sin embargo, Fareedul, et al, (48) no encontró asociación estadísticamente significativa ( $p=0,20$ ), lo mismo que Pérez, et al, (14), ( $p=0,72$ ), mientras que Raha, et al, (49) y Shah y Desai (50) en la mayoría de los aislados de cultivos positivos en pacientes con sepsis neonatal temprana; encontraron que eran del género masculino, lo mismo que Avilés, et al, (51) en un estudio realizado en recién nacidos sépticos. Esto estaría acorde a lo mencionado por Stoll, et al, (52) quien encontró asociación estadísticamente significativa ( $p=0,006$ ) con la infección por el *Estreptococo* del grupo B en recién nacidos del género masculino. Todo lo anterior nos orientaría a pensar que ser del sexo masculino es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en recién nacidos, aunque algunos autores pudieran atribuir mayor riesgo de infección, por la mayor natalidad masculina. La evidencia científica inicialmente planteó la presencia de un factor de susceptibilidad relacionado con un gen localizado en el cromosoma X involucrado con la función del timo y síntesis de inmunoglobulinas, por lo tanto las niñas al poseer dos cromosomas X tienen mayor resistencia a la infección (29) (30). Este planteamiento inicial no dejó claro cuál es el gen relacionado, ni las implicaciones genéticas de transmisibilidad, por lo que actualmente y teniendo en cuenta el desarrollo de la inmunogenética se han encontrado evidencias más concretas de genes implicados en la respuesta defensiva innata frente a la infección. Estos genes estarían encargados de codificar la producción de Proteínas ligadoras de Lipopolisacaridos (LPB). Los Lipopolisacaridos (LPS) son componentes estructurales de la pared celular de las bacterias, principalmente de las gramnegativas. Se considera que son uno de los factores biológicos fundamentales en el inicio del proceso infeccioso e inflamatorio. Aunque la endotoxina (LPS) se puede unir a proteínas transportadoras inespecíficas, son sus uniones con proteínas específicas, como la proteína ligadora de Lipopolisacaridos (LBP) o la proteína ligadora incrementadora de permeabilidad (BPI), las que participan en la activación o neutralización

fagocitarias. La LBP facilita la transferencia del Lipopolisacáridos al CD14 y a las lipoproteínas de la pared del fagocito, cuya activación favorece La BPI, producida fundamentalmente por los leucocitos, actúa sobre la pared bacteriana e incrementa su permeabilidad y es, por tanto, bactericida para muchos patógenos gramnegativos. Dos grupos de investigadores han estudiado distintos polimorfismos de la LBP y de la BPI con resultados discrepantes. Mientras que unos encuentran que uno de los polimorfismos estudiados del gen de la LBP (Cys98Gly) se asocia a un riesgo aumentado de sepsis en varones otros autores no pudieron reproducir esos resultados y ni siquiera pudieron identificar estas mutaciones en el cromosoma X (53). Por todo lo anterior y basados en el análisis de la evidencia científica se tiene que considerar el sexo masculino un factor asociado estadísticamente a la presencia de sepsis neonatal temprana.

Con relación la **Ruptura prematura de membrana >18 horas** los resultados de esta investigación fueron similares a los obtenidos internacionalmente por Fareedul, et al, (48) que observó significancia estadística ( $p=0,009$ ), lo mismo que Goulart, et al, (54) y Pérez, et al, (14) con RPM > 18 horas; para el caso de Leal, et al, (55) se observó significancia estadística después 12, 24 y 48 horas de RPM. Gyamfi y Son (56), analizaron el tiempo en horas de la RPM entre los grupos que desarrollaron sepsis neonatal y aquellos que no y encontró que existía una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,020$ ) entre ambos grupos. En un estudio en el que se midió el riesgo de sepsis en madres con corioamnionitis Romero, et al, (37) se determinó que la RPM >18 horas es un antecedente importante asociado a la aparición de sepsis neonatal temprana. A nivel nacional Barrios, et al, (16) realizó un estudio en la ciudad de Barranquilla, en una UCIN, en la que se encontraron resultados similares a los obtenidos en esta investigación. Sin embargo, en una investigación desarrollada por Genes, et al, en una población de recién nacidos de muy bajo peso; (57) al realizar el análisis de regresión logística tomando como variable dependiente o constante sepsis precoz no se observó una influencia significativa de, RPM >18 h ( $p=0,572$ ). Estudios recientes por Gebremedhin, et al, (58) lo mismo que Alam, et al, (59) y Drassinower, et al,

(60) demuestran que sigue siendo el factor de riesgo obstétrico más importante a considerar asociado a sepsis neonatal temprana. En las pacientes con ruptura prematura de membranas, el evento fisiopatológico principal se origina por infección intraamniótica, especialmente si la rotura sucede a edad gestacional más temprana, aunque sigue discutiéndose si la infección es causa o consecuencia de dicha complicación. Se ha demostrado en modelos experimentales que la infección produce la rotura prematura mediante la expresión de enzimas proteolíticas (metaloproteinasas) de matriz extracelular, principalmente la MMP-9. Esta enzima tiene función importante en la rotura de membranas antes o durante el trabajo de parto. También se ha comprobado, mediante estudios epidemiológicos, que la infección genital por diversos microorganismos (*Candida albicans*, *Streptococos* del grupo B, entre otros) aumenta el riesgo de rotura prematura de membranas, pero su tratamiento lo disminuye (36). Considerando lo anterior y teniendo en cuenta que muchas de las variables que se asocian con el evento fisiopatológico de la RPM, están presentes en este estudio como factores de riesgo de sepsis temprana, tal es el caso de la infección vaginal, la edad gestacional temprana al momento del parto y la prematuridad; se puede afirmar con mucha certeza que existe asociación causal entre la ruptura prematura de membranas y los casos de sepsis neonatal temprana, cumpliéndose claramente los criterios de fuerza de asociación, credibilidad biológica, consistencia, temporalidad y gradiente biológico.

Con relación a la **infección vaginal** los resultados de esta investigación fueron similares a los obtenidos internacionalmente por Hernández y Montes de Oca, et al, (61) en Belice; donde se consideró el factor de riesgo materno más importante en el desarrollo de sepsis temprana, sin embargo, es interesante destacar que algunos estudios como el realizado por Al-Taïar, et al, (62) no encontraron asociación estadísticamente significativa entre la infección vaginal por el *Streptococo* del grupo B (SGB) y el desarrollo de sepsis temprana en recién nacidos, lo mismo que Gutiérrez, et al, (9) y es importante además considerar estudios recientes por Oliver, et al, (63) donde se demostró que las probabilidades

de desarrollar sepsis, en este caso tardía, fué incluso mayor en recién nacidos que nacieron por cesárea; que los que nacieron por parto vaginal. Sin embargo Goulart, et al, (54) obtuvo resultados similares a los obtenidos en esta investigación, destacando que las madres que al menos reportan por una vez infección vaginal durante el embarazo, tienen una relación significativa ( $p=0,009$ ) con casos de sepsis temprana en recién nacidos. Todo lo anterior también es soportado por Brigtsen, et al, (64) que demostró que los nacidos de madres colonizadas a nivel vaginal por SGB tuvieron tres veces más probabilidades de ser trasladados a la UCIN en comparación con los neonatos de madres no colonizadas. Lo cierto es que el embarazo en sí mismo favorece la aparición de infecciones vaginales ya que la vagina contiene una forma de glucosa muy rica llamada glicógeno que alimenta a la *Candida albicans*. Se cree que los altos niveles de glicógeno se deben al aumento de los estrógenos y reducción de la acidez de la vagina, por esta razón las mujeres embarazadas tienen un riesgo diez veces mayor de padecer candidiasis o moniliasis Vulvovaginal. La vagina es el lugar ideal para su desarrollo. Si bien es cierto que el SGB es uno de los patógenos más importantes asociados a infección vaginal y que su presencia en el canal vaginal por la vía ascendente, luego se traduce en sepsis temprana en el recién nacido, en algunos países como Colombia no se ha determinado considerar su búsqueda activa a la semana 36 y 37 de embarazo como una forma de reducir los casos de sepsis temprana en el recién nacido. Esto es muy importante porque a la mayoría de los casos de embarazadas con infección vaginal en nuestro país, se les administra tratamiento empírico sin la realización del cultivo vaginal y con administración de fármacos para Candidiasis que no tiene efectos antibacteriano sobre el SGB. Todo lo anterior se suma a que un factor de riesgo obstétrico como el **parto vaginal** también se encontró asociado a la presencia de sepsis temprana; por lo que se espera que de alguna forma esto favorezca el desenlace de esta infección en el neonato. Sin embargo se considera que este tipo de asociación en el presente estudio tiene un carácter más estadístico considerando que hay tan pocos eventos observados de infección vaginal en los controles, lo que limita la fuerza de asociación con la variable dependiente.

Con relación a la **prematuridad** los resultados de esta investigación fueron similares a los obtenidos por Pérez, et al, (14) nacidos con Edad gestacional < 37 semanas (OR 3,14 IC 95% 1,58 -6,22), lo mismo que Leal, et al, (55) prematuridad (OR 1,08 IC 95% 1,03-1,14), también Goulart, et al, (54) pretérmino (OR 9,33 IC 95% 4,06 – 21,94). Son muy pocos los estudios en los que no se encontró asociación entre prematuridad y sepsis neonatal temprana, es el caso de Fareedul, et al, (48) donde no se determinaron estadísticos de riesgo. Según la OMS se cree que a nivel mundial, la prematuridad es la primera causa de mortalidad en los niños menores de cinco años. En casi todos los países que disponen de datos fiables al respecto, las tasas de nacimientos prematuros están aumentando. El parto prematuro espontáneo, antes de la semana 37 de gestación, se puede desencadenar sin razón aparente. En otros casos, su inicio está asociado a diferentes factores como una infección vaginal y por casos de madres adolescentes factores que a propósito también estuvieron asociados a sepsis temprana en el presente estudio. Las principales razones asociadas a la presencia de sepsis neonatal temprana en recién nacidos pretérmino son la inmadurez de sus barreras naturales (epidermis pobremente desarrollada); disminución de número y función de neutrófilos, monocitos y macrófagos. (Quimiotaxis, fagocitosis y microbicida); células NK disminuidas en número y función, baja producción de citoquinas, defensinas y niveles de complemento. Disminución de la diferenciación de células B y síntesis retardada de IgM por debajo de las 30 semanas con niveles mínimos de IgM e IgA al nacimiento, siendo IgG la única que atraviesa la placenta; disminución de la citotoxicidad mediada por células T, disminución de sensibilidad retarda y disminución de remoción de antígenos por el Sistema reticuloendotelial. Por todo lo anterior y por el análisis realizado en el modelo de regresión en el que se consideraron los posibles confusores se puede afirmar con alto nivel de certeza que existe asociación causal entre la prematuridad y los casos de sepsis neonatal temprana, cumpliéndose claramente los criterios de fuerza de asociación, credibilidad biológica, consistencia, temporalidad y gradiente biológico.

Con relación al Bajo peso al nacer, los resultados de esta investigación no coinciden con lo reportado internacionalmente por Pérez, et al, (14) que también observó una asociación significativa ( $p=0,001$ ), lo mismo que Gyamfi y Son (56); todo esto considerando que para nuestro estudio se tuvo en cuenta además del peso al nacimiento  $< 2500$  gramos; que el recién nacido se encontrara a término ( $>37$  semanas). Sin embargo Leal, et al, (55) no encontró asociación estadísticamente significativa ( $p=0,642$ ) lo mismo que Romero, et al, (37) ( $p= 0,50$ ) en un estudio en el que se midió el riesgo de sepsis en madres con corioamnionitis. En un Hospital público de Brasil Goulart, et al, (54) encontró asociación con el bajo peso al nacimiento ( $p=0,001$ ) lo mismo que Barrios, et al, (16) en un estudio realizado a nivel nacional. De la misma forma un estudio reciente realizado por Pino, et al, (65) se evaluó el peso al nacimiento, pero esta vez como variable asociada a la mortalidad neonatal, demostrando que es un factor relacionado con la morbilidad neonatal y más aún cuando en nuestro estudio se definió que todos pacientes con bajo peso estuvieran a término. Por todo lo anterior se puede definir que por la poca cantidad de eventos observados y esperados no se pudo definir esta variable en su asociación con sepsis neonatal temprana.

Al mismo tiempo, este estudio tiene la limitante de ser retrospectivo y que los datos obtenidos fueron solo los asentados en el expediente clínico, sin tener la posibilidad de buscar datos intencionadamente; sin embargo por tratarse de un estudio analítico y considerando que son pacientes con sepsis demostrada con cultivo positivo, bacteremia o meningitis confirmada y neumonía clínicamente confirmada; las conclusiones son válidas.

Otra limitante importante tiene que ver con la poca o ninguna cantidad de eventos encontrados en los controles en relación con las variables corioamnionitis, infecciones de transmisión sexual, bajo peso al nacer; lo cual implica que para futuros estudios realizar una mejor selección de los controles o realizar emparejamiento entre casos y controles.

El alcance de los resultados de este estudio es lograr un diagnóstico precoz de esta patología en instituciones de salud que atiendan maternas en el tercer nivel, basándose en el reconocimiento de los principales factores de riesgo identificados, de manera que se asuman medidas de protección específica en aquellos casos que lo ameriten.

Con relación a las posibles líneas de investigación que surgen de los resultados; es importante realizar estudios en los que se consideren los métodos de evaluación fetal en mujeres que tienen ruptura prematura de membranas o parto pretérmino, teniendo en cuenta que la calidad de las pruebas realizadas en la Maternidad Rafael Calvo es baja.

Otra posible línea de investigación es una que incluya la realización de estudios de costo beneficio en los que se evalúe la implementación de programas de detección y tratamiento de infecciones en embarazadas antes de la semana 20 de gestación, a fin de reducir el parto prematuro y el bajo peso al nacimiento; lo que a su vez reduce los casos de sepsis neonatal temprana y por ende la estancia hospitalaria en la UCIN. Para el caso de pacientes que lleguen a la UCIN sería importante realizar estudios a nivel inmunológico y que al mismo tiempo permitan evaluar el costo beneficio en la utilización de la inmunidad pasiva artificial, a fin de reducir costos en la estancia hospitalaria en la UCIN.

Otras líneas de investigación que se pueden explorar a propósito de los resultados obtenidos en esta investigación, es en relación con la asociación entre el sexo masculino y sepsis neonatal temprana, por lo que se promueva la realización de estudios genéticos y justificar la búsqueda de genes mutados implicados en la respuesta defensiva innata frente a la infección, en la población Cartagenera y definir si en esta población existe un factor genético heredado. De la misma forma a nivel de microbiología proponer la realización de estudios en los que se realice la caracterización de los microorganismos relacionados con infección vaginal en

embarazadas; caracterizar según género y especie y explorar los posibles mecanismos de resistencia.

Finalmente los resultados de esta investigación podrían proponer la realización de estudios futuros con metodología cualitativa en programas académicos como psicología o enfermería, en los que se pueda evidenciar el imaginario de madres que no tienen compañero durante el embarazo, por considerar que tiene mayor un riesgo de que sus hijos desarrollen sepsis neonatal temprana. Evidenciar la posible relación con el manejo del embarazo y la valoración de la familia como eje fundamental de la sociedad.



## 6. CONCLUSIONES

Al analizar la comparabilidad de ambos grupos en relación con las variables del estudio; se observó poca comparabilidad en general en relación con los grupos de casos y controles. Las macrovariables en las que menos se observó diferencias fueron las sociodemográficas y las obstétricas. Las variables sociodemográficas entre las que no se observó diferencia significativa son relacionadas con las características del régimen subsidiado, la edad de inicio de vida sexual y la escolaridad. En relación con las variables obstétricas no se encontró diferencia significativa en la asistencia a control prenatal, el antecedente de retardo del crecimiento intrauterino y el embarazo múltiple. Teniendo en cuenta las variables neonatales solo se observó comparabilidad en el Apgar < 7 a los 5 minutos y en las relacionadas con patología infecciosa materna la infección urinaria.

Con relación a las características de asociación de las variables obstétricas respecto a los casos de sepsis neonatal temprana, se puede concluir que las variables que siguieron manteniendo su capacidad de asociación con la variable dependiente luego del análisis multivariante, fueron la ruptura prematura de membrana y el tipo de parto. Con relación a estas variables un hallazgo importante se relaciona con la atención que en el futuro se deba prestar a estas madres en la mejor administración de antibioticoterapia materna profiláctica, lo cual podría reducir la infección, retrasar el trabajo de parto. Es necesario que además de considerar a la RPM se tenga en cuenta a las otras variables incluidas en el modelo ya que estas pudieran aumentar el riesgo de sepsis temprana en esta población. De la misma forma y considerando la importancia de la RPM se hace necesario evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de los métodos de evaluación fetal con el fin de mejorar los resultados neonatales y maternos en las pacientes con RPM, con parto pretérmino, antes de poder establecer conclusiones firmes. La calidad general de las pruebas que existen es baja.

Considerando también las características de asociación de las variables neonatales respecto a los casos de sepsis neonatal temprana, se puede concluir que las variables que siguieron manteniendo su capacidad de asociación con la variable dependiente luego del análisis multivariante, fueron el sexo del recién nacido y la prematuridad. Un hallazgo importante en el reconocimiento de la prematuridad como variable asociada a sepsis neonatal temprana es que en adelante la institución de salud, podría realizar estudios costo-beneficio en relación con la implementación de programas de detección y tratamiento de infecciones en las embarazadas antes de las 20 semanas de gestación, lo cual se ha demostrado que reduce el bajo peso al nacer en prematuros y el parto prematuro. Los ensayos futuros podrían evaluar los efectos de los tipos de programa de detección de infecciones y los costos de introducir un programa de detección de infecciones. De la misma forma se pudiera pensar en el futuro en la utilización de inmunidad pasiva artificial, en el uso de inmunoglobulinas intravenosa, pensando en reducir el tiempo de estancia hospitalaria en la UCIN y reducir costos de atención.

Con relación al sexo masculino del recién nacido un hallazgo importante es que este estudio puede servir de línea de base para el desarrollo de estudios genéticos y justificar la búsqueda de genes mutados implicados en la respuesta defensiva innata frente a la infección, en la población Cartagenera y definir si en esta población existe un factor genético heredado.

Otras variables importantes asociadas a sepsis neonatal temprana e incluidas en el modelo, por ser consistentes durante el análisis, son las madres que no refieren tener compañero y la infección vaginal en el embarazo. La importancia de encontrar asociación estadísticamente significativa entre sepsis temprana y aquellas madres que refieren no tener compañero; es la implementación de programas de atención que permitan por medio del control prenatal reducir los riesgos en esta población vulnerable y realizar estudios futuros para descubrir el imaginario de estas madres en relación con el embarazo y la atención del recién nacido. Por otra parte en relación con la infección vaginal, es importante que primero se realice la caracterización del patógeno más importante asociado a fin

de definir el perfil de resistencia bacteriana y cuál es el porcentaje atribuido a los casos de sepsis temprana en esta población.

## **7. RECOMENDACIONES**

Es importante considerar en el futuro las características sociodemográficas como la edad, el estado civil y la afiliación a la EPS como potenciales determinantes de riesgo, que se sumarian a las variables clínicamente importantes en el desarrollo de sepsis neonatal temprana. Todo lo anterior considerando que la población de embarazadas que asiste actualmente a la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena, tiene características de grupos vulnerables y esto se ignora al momento de brindar la atención del parto.

Es importante realizar estudios específicamente en la categoría de recién nacidos con prematuros a fin de definir cuáles son los riesgos más presentes en esa población de infantes específica. Todo lo anterior con el fin de darle un tratamiento especial a la atención del parto de este grupo en particular y realizar la caracterización de las madres cuyos hijos se presentan con dicha condición.

En relación con los casos de Ruptura prematura de membranas, igualmente realizar la caracterización de las madres y los principales factores de riesgo que se asocian en esta institución de salud a dicha condición de las pacientes, con el fin de establecer según esto las medidas de prevención que se requieran.

Construir un modelo predictivo con la información recogida en esta investigación a fin de establecer planes de contingencia en el manejo de gestantes de alto riesgo que se acerquen a la institución de salud, con el fin de evitar en lo posible la aparición de esta entidad clínica en el recién nacido.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Departamento administrativo de ciencia, tecnologia e innovación- Colciencias. Guia de Practica Clinica. Recien nacido: Sepsis Neonatal Temprana. Guia de Practica Clinica. Bogotá - Colombia: Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS, Ministerio de Salud y Protección Social; 2013.
2. Organización Mundial de la salud. Disminuye la mortalidad neonatal, pero aumenta su proporción en la mortalidad en la niñez a escala mundial. Comunicado de prensa. , Grupo científico de la OMS; 2011.
3. Ramírez J. , Pérez J. , Villaseñor A. , Troyo R.. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal nosocomial. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2009; 47(5): p. 489-492.
4. Hing J. , Poutou E. , Valenzuela C. , Urgellés G. , Ramírez G.. Factores de riesgo de la sepsis neonatal. Medisan. 2006; 10(4).
5. Garcia J. , Garcia A. , Rodriguez G.. Evaluación Economica en Salud. Costo- Efectividad de Intervenciones Contra Muerte Neonatal En Tabasco. Revista Investigacion Operacional. 2013; 34(2): p. 151-160.
6. Vergnano S. , Sharland M. , Kazembe P. , Mwansambo C. Neonatal sepsis: an international perspective. N Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2005; 90(1): p. F220–F224.
7. Coronell W. , Pérez C. , Guerrero C. , Bustamante H.. Sepsis Neonatal. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2009; 23(90).
8. Rodríguez M. , López C. , Arredondo J. , Gutiérrez P. , Sanchez F.. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. Salud pública de méxico. 2003 Marzo- Abril; 45(2).
9. Gutierrez V. , Gutierrez J. , Rosas V. Factores de riesgo en sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel en la ciudad de México. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2005 mayo - agosto; 10(2).
10. Chiesa C. , Pellegrini G. , Panero A , Osborn J. , Signore F. , Assumma M. , et al. C-reactive protein, interleukin 6 and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal

complications and infection. Clin Chem. 2003; 49(1).

11. Ramírez J. , Pérez J. , Locheo M. , Troyo R. , Pérez G.. Procalcitonina como marcador en el diagnóstico de sepsis neonatal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2008; 46(6): p. 597-602.
12. Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín Epidemiológico Semana Semana epidemiológica número 52 de 2015 (27 dic. al 02 ene.). Santafé de Bogotá: Instituto Nacional de Salud, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública; 2015.
13. Pájaro Corredor L, Revueltas Miranda , Álvarez Domínguez. Caracterización de los resultados perinatales en recién nacidos de mujeres con ruptura prematura de membranas entre las semanas 28 y 34 de gestación en la Clínica de Maternidad Rafael Calvo, Cartagena, en el período de diciembre de 2010 a mayo del 2011. ESPIGA CIENTÍFICA. 2012 Mayo; 9(1).
14. Pérez RO, Lona C, Quile M. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México. Rev Chilena Infectol. 2015; 32(4): p. 387-392.
15. Pérez Santana Y, Clemades Méndez AM, Mederos Cabana Y, Navarro Ruíz. M, Molina Hernandez H. Sepsis neonatal grave en una unidad de cuidados. Revista Cubana de Pediatría. 2015; 87(1): p. 50-60.
16. Barrios V, Rodríguez C, Sánchez R. Factores de Riesgo asociados a mortalidad neonatal en Unidades de Cuidado Intensivos Neonatales. Estudio Multicéntrico, Barranquilla Enero 2012-Mayo 2013. Biociencias. ; 8(1): p. 45-51.
17. Lopez Barrio E, Romero Arrieta C, Torres Villa W. ANALISIS DE LA SITUACION DE SALUD CON EL MODELO DE DETERMINANTES SOCIALES DE SALUD DEL DISTRITO DE CARTAGENA DE INDIAS. Cartagena: DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO DISTRITAL DE SALUD – DADIS CARTAGENA DE INDIAS D. T. y C, Bolívar; 2014.
18. Tapia L, Reichhard C, Saldías I, Abarzúa F. Sepsis neonatal en la era de profilaxis. Rev Chil Infect. 2007; 24(2): p. 111-116.
19. Coronell W, Rojas J, Escamilla M, Manotas M, Sanchez M. Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos neonatales. Precop SCP.

- 2011; 9(3): p. 30-39.
20. Brady M. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2010; 33(1): p. 268-275.
  21. Neria Maguey E, Lopez Enriquez C, Botas Soto I. Tendencias de bacteremias en la unidad de cuidados neonatales de un hospital privado:2003-2006. *An Med (Mex)*. 2010; 55(2): p. 60-65.
  22. Stefanovic I. Neonatal sepsis. *Biochemia medica : casopis Hrvatskoga drustva medicinskih biokemicara. medicinskih biokemicara*2011;21(3):276-81.. 2011 Enero 01; 21(3): p. 276-81.
  23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antibiotics for early-onset neonatal infection. London NW1 4RG: Nice clinical guideline; 2012.
  24. Villegas Rosales J. Recomendación basada en la evidencia para el manejo inicial del recién nacido con sospecha de sepsis neonatal temprana. Informe final de Investigación. Santafé de Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2013.
  25. Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. 2012 May; 129(5): p. 1006 -1015.
  26. Ministerio de Salud y Protección Social. Guia de Practica Clinica del Recien Nacido Prematuro. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Bogotá, Colombia:; Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS; 2013.
  27. Martinez Ramirez MDR. Agentes Patógenos aislados por hemocultivo, causantes de Sepsis Neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un Hospital de 2º. Nivel en el periodo comprendido entre el 01 Enero 2012 al 31 Diciembre 2013. Tesis Especialidad en Pediatría. Toluca: Universidad Autonoma del Estado de Mexico, Departamento de Evaluación Profesional Facultad de Medicina; 2014.
  28. Padrón Beltran R, Garces Roriguez RA. Factores relacionados con el bajo peso al nacer en el municipio La Lisa, en el período 2010-2014. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2016; 15(2): p. 177-185.

29. Ferrer Montoya R, Rodriguez de la Fuente F, Mojena Mojena O. Factores de riesgo de la sepsis en el recién nacido. Revisión Bibliográfica. Revista Medica Multimed. 2013; 17(2).
30. Salazar Barsia AJ, Rivas Lumbí C, Ortega Rodriguez LT. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en recién nacidos atendidos en el Hospital Regional Escuela Asunción de Juigalpa, Chontales 2014. Trabajo Monografico. Managua: Universidad Nacional Autonoma de Nicaragua, Facultad de Ciencias Medicas; 2016.
31. Iyo Alberti L. Controles prenatales y puntaje de Apgar menor de 7 como factores determinantes de sepsis neonatal temprana. Hospital Nacional dos de Mayo. 2014. Informe Investigación. Trujillo - Perú: Escuela Profesional de Medicina Humana, Facultad de Medicina; 2015.
32. Reynoso Quiroz F. Correlación Clínica y Bioquímica de la calificación de Apgar al minuto. Informe de Investigación. Ciudad de Mexico: Universidad Autonoma de Mexico, Facultad de Medicina Departamento de Evaluación Profesional; 2013.
33. Gerdes J. Diagnosis and management of infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 2004 Ago; 51(4): p. 939-959.
34. Herbst A, Kallen K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet Gynecol.* 2007 Set; 110(3): p. 612-618.
35. Universidad Nacional de Colombia - Alianza CINETS. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: Sección 3 Infecciones en el Embarazo RPM. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2015. 2015; 66(4): p. 263-286.
36. Nava Salgado DA, Escobar Rojas V. Ruptura prematura de membranas y sepsis en recién nacidos de término. *Revista Mexicana de pediatría.* 2009; 76(5): p. 205-208.
37. Romero Maldonado , Ortega Cruz M, Galvan Contreras R. Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Estudio de casos y controles. *Perinatol Reprod Hum.* 2013; 27(4): p. 217-220.
38. Rincon Ricote MI, Magdaleno Dans F, Sancha Naranjo M, Omeñaca Teres F, González González A. Rincón Ricote MI, Dans FM, Sancha Naranjo M , Omeñaca Teres F, González González A. Corioamnioitis Histologica y



Morbimortalidad Neonatal: Aproximación al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal.. Revista Chilena Obstret Ginecol. 2010; 75(3): p. 172-178.

39. Díaz S, Girart J. Control prenatal como antecedente de importancia en la Morbimortalidad neonatal Hospital Universitario Luis Razeti. 2008. Tesis de Grado. Barcelona: Universidad de Oriente, Departamento de Pediatría y Puericultura; 2009.
40. Mayorga Palacios ADP. Percepción sobre el control prenatal de las gestantes adolescentes en la E.S.E San Cristobal Bogotá 2012. Tesis de Grado. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina Departamento de Salud Publica; 2013.
41. Fernández B, López J, Coto G. Sepsis del recién nacido. In Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP.; 2008. p. 1-18.
42. Franco O, Vázquez P, Dorroman I. Infección neonatal precoz: vigilancia y control. Rev Cienc Med La Habana. 2012; 18(2): p. 1-12.
43. Ceballos CA, Loaiza N, Romero , Ospina M, Vásquez EM. Caracterización de las gestantes tamizadas para Streptococcus agalactiae y su relación con sepsis neonatal temprana, en la Clínica del Prado de Medellín. Infectio. 2014; 18(2): p. 66-71.
44. Herrera Gonzalez VL, Villalobos Baldizon A. Factores de Riesgo asociados a sepsis neonatal en recién nacidos en el Hospital Victoria Motta. Ciudad de Jinotega.2014. Tesis Grado. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Facultad de Ciencias Médicas; 2015.
45. Orfali L. Sepsis Neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. Revista de Pediatría. 2004 Octubre; 1(1).
46. Congreso de la República de Colombia. Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993: Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Ministerio de Salud; 1993.
47. Valverde , Farías E. Sepsis. Factores de riesgo en recién nacidos prematuros. Revista de la Facultad de Medicina. 2007 Junio; 30(1): p. 68-72.
48. Fareedul H, Shamshad K, Prakash S. Clinical Profile and Risk factors in Neonatal Sepsis. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS).

2014; 13(12): p. 44-47.

49. Raha B, Baki M, Begum T, Nahar N, Jahan N, Begum M. Clinical, Bacteriological Profile & Outcome of Neonatal Sepsis in a Tertiary Care Hospital. *Medicine Today*. 2014; 26(1): p. 18-21.
50. Shah MN, Desai PB. Clinical and bacteriological profiles of blood culture positive sepsis in newborns. *Int. J. of Pharm. & Life Sci. (IJPLS)*. 2011; 2(9): p. 1041-1045.
51. Avilés Parra TA, Cabrera Ordóñez C, Vintimilla Coello J, Córdova Neira F. Factores relacionados a sepsis neonatal temprana. Unidad de Neonatología. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca*. 2015 Octubre; 33(2): p. 17-28.
52. Stoll B, Hansen N, Sánchez P, Faix R, Poindexter B, Van Meurs K, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics*. 2011 May; 127(5): p. 817-826.
53. Rodriguez de Castro F, Sole Violan J, Rodriguez Gallego J. Variabilidad genética en la susceptibilidad y en la gravedad de la neumonía. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41(Supl 5): p. 21-29.
54. Goulart P, Fraga Valle C, Dal Pizzol F, Labor Cancelier. Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Sepse Neonatal Precoce em Hospital da Rede Pública do Brasil. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2013 Junho; 18(2).
55. Leal YA, Álvarez Nemegyei J, Velázquez R, Rosado Quiab U, Diego Rodríguez , Paz Baeza E, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *Biomed Central Pregnancy Childbirth*. 2012; 12(48).
56. Gyamfi Bannerman C, Son. Preterm Premature Rupture of Membranes and the Rate of Neonatal Sepsis After Two Courses of Antenatal Corticosteroids. *Obstet Gynecol*. 2014 Noviembre; 125(5): p. 999-1003.
57. Genes , Lacarrubba , Mir R, Céspedes , Mendieta E. Sepsis neonatal. Caracterización en Recién Nacidos de muy bajo peso. Experiencia de once años. *Pediatr. (Asunción)*. 2013 Agosto; 40(2): p. 145-154.
58. Gebremedhin D, Berhe H, Gebrekirstos K. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Public Hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case

Control Study. Plos one journals. 2016 Mayo; 11(5).

59. Alam MM, Saleem AF, Shaikh AS, Munir O, Qadir M. Neonatal sepsis following prolonged rupture of membranes in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Journal of infection in developing countries*. 2014; 8(1): p. 67-73.
60. Drassinower D, Friedman A, Običan S, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Obstet Gynecol*. 2016 June; 214(6): p. 743.e1-6.
61. Hernández Pérez ID, Montes de Oca Domínguez M, Causa Palma , Ruiz Silva MD, González Pimentel. Caracterización clínico epidemiológica de recién nacidos admitidos por sepsis temprana. Western Regional Hospital, Belice, 2015. *Multimed*. 2016 Julio- Agosto; 20(4).
62. Al-Taiar A, Hammoudb MS, Thalib L, Isaacs. Pattern and etiology of culture-proven early-onset neonatal sepsis: a five-year prospective study. *International Journal of Infectious Diseases* 15 (2011). 2011 May.; 15(1): p. e631–e634.
63. Olivier F, Bertelle V, Shah, PS, Piedboeuf B. Association between birth route and late-onset sepsis in very preterm neonates. *Journal of Perinatology*. 2016 December; 36(12): p. 1083-1087.
64. Brigtsen AK, Jacobsen AF, Dedi L, Melby K, Fugelseth D, Whitelaw A. Maternal Colonization with Group B Streptococcus Is Associated with an Increased Rate of Infants Transferred to the Neonatal Intensive Care Unit. *Neonatology* 2015;108:157–163. 2015 July; 108(3): p. 157-163.
65. Pino Ocampos L, Paiva , Estigarribia. Factores de Riesgo Asociados a la Mortalidad Neonatal en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional de Coronel Oviedo Dr. José Ángel Samudio, Periodo 2013- 2014. *Rev. Inst. Med. Trop*. 2016 Julio; 11(1): p. 22-34.

## 9. ANEXOS

### ANEXO A. Salida del Programa Epidat 4.0 para el Cálculo de muestra de estudios de Casos y controles para muestras independientes

#### Datos:

|                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| Proporción de casos expuestos:     | 26,000% |
| Proporción de controles expuestos: | 15,469% |
| Odds ratio a detectar:             | 1,920   |
| Número de controles por caso:      | 2       |
| Nivel de confianza:                | 95,0%   |

#### Resultados:

| Potencia (%) | Tamaño de la muestra* |           |       |
|--------------|-----------------------|-----------|-------|
|              | Casos                 | Controles | Total |
| 80,0         | 183                   | 366       | 549   |

\*Tamaños de muestra para aplicar el test <sup>2</sup> con la corrección por

## ANEXO B

### OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

| MACROVARIABLE              | VARIABLE                                     | DEFINICION   | NATURALEZA               | NIVEL DE MEDICION | INDICADOR  |
|----------------------------|--|--|--------------------------|-------------------|--|
| FACTORES SOCIODEMOGRAFICOS | Edad de la madre                             | Tiempo en años transcurrido a partir del nacimiento de un individuo  | Cuantitativa Discreta    | Razón             | 12,13,14,15,16,17, 18,19,20 ..... .  |
|                            | Sin afiliación a Entidad prestadora de salud | Madres sin afiliación a empresas que brindan servicios de seguridad social en salud privada a los trabajadores que están afiliados a ellas                                 | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No   |
|                            | Seguridad Social                             | Es la forma como se brinda un seguro que cubre los gastos de salud a los habitantes del territorio nacional, colombianos y extranjeros                                     | Cualitativa o categórica | Nominal           | Subsidiado<br>Contributivo<br>Sin afiliación   |
|                            | Departamento                                 | Unidad territorial de primer nivel en Colombia   | Cualitativa o categórica | Nominal           | Bolívar<br>Sucre<br>Magdalena<br>No Especifica   |
|                            | Municipio                                    | Entidad administrativa en Colombia que puede agrupar una sola localidad o varias   | Cualitativa o categórica | Nominal           | Cartagena<br>Turbaco<br>Arjona<br>Carmen de Bolívar<br>San Juan<br>Marialabaja<br>Palenque |
|                            | Procedencia de la madre                      | Calificación urbanística que atiende al número de viviendas que se ubican en un determinado sector.  | Cualitativa o categórica | Nominal           | Rural<br>Urbana  |
|                            | Estado civil de la madre                     | Es la situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes. | Cualitativa o categórica | Nominal           | Sin compañero<br>Con compañero   |
|                            | Edad de Inicio de vida sexual                | Edad en años en los que inició vida sexual   | Cuantitativa Discreta    | Razón             | 12,13,14,15,16,17, 18,19,20 etc.   |
|                            | Escolaridad                                  | Tiempo durante el que el alumno asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza  | Cualitativa o categórica | Ordinal           | Primaria completa<br>Primaria incompleta<br>Bachillerato                                   |

|  |  |   |                          |         |   |
|--|--|---|--------------------------|---------|---|
|  |  |   |                          |         | completo<br>Bachillerato<br>Técnico o<br>tecnólogo<br>Profesional |
|  | <b>Profesional que realiza el control prenatal</b> | Profesional de la salud que realiza acciones y procedimientos sistemáticos y periódicos, destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores que puedan condicionar morbilidad materna y perinatal. | Cualitativa o categórica | Nominal | Médico General<br>Ginecólogo<br>Enfermera<br>Ninguno              |

| MACROVARIA BLE              | VARIABLE  | DEFINICION   | NATURALEZA               | NIVEL DE MEDICION | INDICADOR                          |
|-----------------------------|---|--|--------------------------|-------------------|------------------------------------|
| <b>FACTORES OBSTETRICOS</b> | <b>Tipo de parto</b>  | Hace referencia a la manera como se realiza la salida del feto de la cavidad uterina.  | Cualitativa o categórica | Nominal           | Parto vaginal<br>Parto por cesárea |
|                             | <b>Antecedentes de Embarazos con Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU)</b> | Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) es la consecuencia de la supresión del potencial genético de crecimiento fetal, que ocurre como respuesta a la reducción del aporte de sustratos, o, más infrecuentemente, a causas genéticas, tóxicas o infecciosas. | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No                             |
|                             | <b>Número de Controles prenatales.</b>  | Es el conjunto de acciones y procedimientos sistemáticos y periódicos, destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores que puedan condicionar morbilidad materna y perinatal.  | Cuantitativo Discreta    | Razón             | 0,<br>1,2,3,4,5,6,7,<br>8,9        |

|  |   |  |                          |         |  |
|--|---|--|--------------------------|---------|--|
|  | <b>Edad gestacional en semanas al momento del parto</b>                         | Se refiere a la edad gestacional de un recién nacido en semanas, al momento del parto, tomando como referencia el primer día de la última menstruación.  | Cuantitativo continua    | Razón   | 23...,24...,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40. |
|  | <b>Ruptura de membranas.</b>  | Es un trastorno que se produce en el embarazo cuando el saco amniótico se rompe por más de una hora antes del inicio del trabajo de parto.   | Cualitativa o categórica | Nominal | Mayor 6 horas<br>Menor 6 horas<br>Integras<br>Oportunas      |
|  | <b>Horas que duró la Ruptura de membranas antes del inicio trabajo de parto</b> | Horas que duró la rotura de membranas antes del trabajo de parto.  | Cuantitativa discreta    | Razón   | 1,2,3,4,5,6,7, 8 9, 10 etc.                                  |
|  | <b>Número de Embarazos</b>  | Número de veces que en la mujer que se dio el proceso de la fecundación del óvulo por el espermatozoide.   | Cuantitativa Discreta    | Razón   | 1,2,3,4,5,6,7, 8,9.  |
|  | <b>Número de Partos</b>   | Número de veces que se dio la culminación del embarazo   | Cuantitativa Discreta    | Razón   | 1,2,3,4,5,6,7, 8,9.  |
|  | <b>Número de Cesáreas</b>   | Número de veces que se realizó una intervención quirúrgica cuyo objetivo principal es la extracción del bebe del útero materno.  | Cuantitativa Discreta    | Razón   | 0,1,2,3,4,5,6, 7,8,9.  |
|  | <b>Número de Abortos</b>  | Número de situaciones en las que el embarazo se terminó en las primeras 23 semanas de embarazo, el niño no presentó ningún signo de vida como respiración, latidos o pulso del cordón umbilical y pesa menos de 500 gramos | Cuantitativa Discreta    | Razón   | 0,1,2,3,4,5,6, 7,8,9.  |
|  | <b>Número de Mortinatos</b>   | Número de situaciones en las que el niño nació muerto después de 24 semanas de gestación   | Cuantitativa Discreta    | Razón   | 0,1,2,3,4,5,6, 7,8,9.  |

|  |                          |   |                          |         |        |
|--|--------------------------|---|--------------------------|---------|--------|
|  | <b>Embarazo múltiple</b> | Desarrollo simultáneo en el útero de dos o más fetos.   | Cualitativa o categórica | Nominal | Si, No |
|  | <b>Corioamnionitis</b>   | Infección del líquido amniótico y las membranas que lo contienen; también se denomina infección intraamniótica, infección ovular o amnionitis | Cualitativa o categórica | Nominal | Si, No |

| MACROVARIA BLE             | VARIABLE                                  | DEFINICION   | NATURALEZA               | NIVEL DE MEDICION | INDICADOR  |
|----------------------------|---|--|--------------------------|-------------------|--|
| <b>FACTORES NEONATALES</b> | <b>Sexo del neonato.</b>                  | La totalidad de las características del neonato y las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino. | Cualitativa o categórica | Nominal           | Masculino<br>Femenino  |
|                            | <b>Peso en gramos del recién nacido</b>   | Calculo en gramos del peso del recién nacido a su nacimiento   | Cuantitativa Discreta    | Razón             | 500..., 600..., 700...,800..., 900..., 1000..., 2000..., 3000... |
|                            | <b>Sufrimiento fetal</b>                  | Se produce debido a una alteración en el intercambio de oxígeno entre el bebé y su madre a través de la placenta.  | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No   |
|                            | <b>Prematuridad</b>                       | Nacimiento que se da antes entre la semana 37 de gestación.  | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No   |
|                            | <b>APGAR obtenido al minuto de nacido</b> | El puntaje en el minuto 1 determina qué tan bien toleró el bebé el proceso de nacimiento.  | Cuantitativa Discreta    | Razón             | 1,2,3,4,5,6,7,8, 8,9,10  |
|                            | <b>APGAR &lt; 7 a los 5 minutos</b>       | Es un examen que se realiza a los 5 minutos de nacido él bebe y que indica al médico qué tan bien está evolucionando el bebé por fuera del vientre materno.                | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No   |
|                            | <b>Dificultad respiratoria</b>            | Síndrome que se observa con mayor frecuencia en bebés prematuros. Esta afección le dificulta la respiración al bebé.   | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No   |



|  |                   |  |                          |         |        |
|--|-------------------|--|--------------------------|---------|--------|
|  | <b>Hipotermia</b> | Se define como una temperatura central < 35 a 35,5°C. Puede deberse a una causa exclusivamente ambiental o representar una enfermedad intercurrente. | Cualitativa o categórica | Nominal | Si, No |
|--|-------------------|--|--------------------------|---------|--------|

| MACROVARIABLES   | VARIABLES                    | DEFINICION   | NATURALEZA               | NIVEL DE MEDICION | INDICADOR |
|--|------------------------------|--|--------------------------|-------------------|-----------|
| <b>FACTORES ASOCIADOS A PATOLOGIA INFECCIOSA EN LA MADRE</b> | <b>Antecedentes de ITS</b>   | Antecedente de infección de transmisión sexual en la mujer, previa al nacimiento del bebe. | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No    |
|  | <b>Infecciones urinarias</b> | Presencia de colonización por microorganismos de las vías urinarias estériles              | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No    |
|  | <b>Infecciones vaginales</b> | Cambio en la microbiota normal vaginal, por la presencia de microorganismos                | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No    |

| MACROVARIABLES  | VARIABLES                                 | DEFINICION   | NATURALEZA               | NIVEL DE MEDICION | INDICADOR |
|---|---|--|--------------------------|-------------------|-----------|
| FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA | <b>Presencia de Bacteremia</b>            | Presencia de bacterias en sangre la cual provoca un SRIS en el neonato     | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No    |
|   | <b>Presencia de Meningitis Bacteriana</b> | Infección bacteriana caracterizada por la inflamación de las meninges.     | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No    |
|   | <b>Presencia de neumonía confirmada</b>   | Enfermedad respiratoria infecciosa y contagiosa que afecta a los pulmones. | Cualitativa o categórica | Nominal           | Si, No    |

## ANEXO C

### AUTORIZACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO EN INSTITUCIÓN DE SALUD



**E.S.E. CLINICA DE MATERNIDAD RAFAEL CALVO C.**

NIT. 806.001.061-8

Cartagena de Indias D.T. y C., 22 de Julio de 2016  
SGC-1317-16


**Señores**  
**JAIME LORDUY GOMEZ**  
**Investigador y Asesor del Proyecto**  
**Estudiante de Maestría UNIVERSIDAD DEL NORTE**

#### **Referencia: Comunicación Comité de Ética**

Mediante la presente se remite comunicación del Comité de Ética llevado a cabo el día 05 de mayo de 2016, donde se **AUTORIZA** la ejecución de su propuesta de investigación **“ASOCIACION DE LOS FACTORES OBSTETRICOS, NEONATALES Y MATERNOS CON CASOS DE SEPSIS NEONATAL TEMPRANA DE LA ESE CLINICA MATERNIDAD RAFAEL CALVO DESDE EL AÑO 2014 A JULIO 2015”**.

Según lo anterior se reitera la importancia de una vez finalizado el desarrollo del proyecto debe ser remitida al Comité copia en medio magnético y físico de los resultados obtenidos, además de la socialización de dichos resultados, cabe anotar que todas las bases de datos generadas son propiedad de la ESE Clínica y solo podrán ser utilizadas por usted para el presente proyecto.

Quedamos atentos a las consideraciones que de la presente se deriven



**WALTER ANICHARICO LÓPEZ**  
Subgerencia Científica (e)

Con copia. Gerencia E.S.E. Clínica de Maternidad Rafael Calvo C.

Cartagena de Indias D.T. y C., 27 de Julio de 2016

## ANEXO D

### PRUEBAS DE NORMALIDAD

#### Resumen de contrastes de hipótesis

|           | Hipótesis nula  | Prueba  | Sig.              | Decisión                   |
|-----------|---|---|-------------------|----------------------------|
| <b>1</b>  | La distribución de Edad Madre es normal con la media 23,299 y la desviación estándar 5,74.                                | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |
| <b>2</b>  | La distribución de Grupos Edades es normal con la media 1,844 y la desviación estándar 0,45.                              | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |
| <b>3</b>  | La distribución de Edad Inicio vida sexual es normal con la media 16,906 y la desviación estándar 2,62.                   | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |
| <b>4</b>  | La distribución de Número controles prenatales es normal con la media 4,787 y la desviación estándar 2,74.                | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |
| <b>5</b>  | La distribución de Edad gestacional semanas al momento parto es normal con la media 38,563 y la desviación estándar 1,63. | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |
| <b>6</b>  | La distribución de Horas de la ruptura de membranas es normal con la media 10,176 y la desviación estándar 21,50.         | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |
| <b>7</b>  | La distribución de Numero de Embarazos es normal con la media 1,960 y la desviación estándar 1,48.                        | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |
| <b>8</b>  | La distribución de Numero de partos es normal con la media 0,972 y la desviación estándar 1,27.                           | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |
| <b>9</b>  | La distribución de Número de cesareas es normal con la media 0,714 y la desviación estándar 0,73.                         | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |
| <b>10</b> | La distribución de Numero de Abortos es normal con la media 0,279 y la desviación estándar 0,61.                          | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

<sup>1</sup>Lilliefors corregido

## ANEXO D

### PRUEBAS DE NORMALIDAD

**Resumen de contrastes de hipótesis**

|           | Hipótesis nula   | Prueba  | Sig.              | Decisión                   |
|-----------|--|---|-------------------|----------------------------|
| <b>11</b> | La distribución de Numero de mortinatos es normal con la media 0,114 y la desviación estándar 0,45.      | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |
| <b>12</b> | La distribución de Peso en gramos es normal con la media 3.310,360 y la desviación estándar 564,18.      | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,001 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |
| <b>13</b> | La distribución de APGAR al minuto de nacido es normal con la media 7,754 y la desviación estándar 0,74. | Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra | ,000 <sup>1</sup> | Rechace la hipótesis nula. |

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

<sup>1</sup>Lilliefors corregido

## ANEXO E

### ANÁLISIS DE MULTICOLINEALIDAD

#### Análisis de multicolinealidad entre las variables tipo de parto y ruptura prematura de membranas >18 horas

Con fin de evaluar la multicolinealidad de las variables tipo de parto y RPM > de 18h se realizó la prueba de chi cuadrado; se observó independencia entre estas variables (p-valor= 0,135) por lo que estas variables pudieran usarse en el modelo de regresión sin alterar el modelo.

**Tabla de 2x 2 entre tipo de parto y ruptura prematura de membranas >18 horas**

|               |         |   | Ruptura de Membranas mayor 18 horas |        | Total  |
|---------------|---------|---|-------------------------------------|--------|--------|
|               |         |   | Si                                  | No     |        |
| Tipo de Parto | Vaginal | Recuento  | 53                                  | 183    | 236    |
|               |         | % dentro de Ruptura de Membranas mayor 18 horas | 47,7%                               | 40,0%  | 41,5%  |
|               | Cesarea | Recuento  | 58                                  | 275    | 333    |
|               |         | % dentro de Ruptura de Membranas mayor 18 horas | 52,3%                               | 60,0%  | 58,5%  |
| Total         |         | Recuento  | 111                                 | 458    | 569    |
|               |         | % dentro de Ruptura de Membranas mayor 18 horas | 100,0%                              | 100,0% | 100,0% |

#### Prueba de Chi Cuadrado para tipo de parto y ruptura prematura de membranas >18 horas

|  | Valor              | gl | Sig. asintótica (2 caras) | Significación exacta (2 caras) | Significación exacta (1 cara) |
|--|--------------------|----|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson                | 2,234 <sup>a</sup> | 1  | ,135                      | ,163                           | ,083                          |
| Corrección de continuidad <sup>b</sup> | 1,925              | 1  | ,165                      |                                |                               |
| Razón de verosimilitud                 | 2,215              | 1  | ,137                      |                                |                               |
| Prueba exacta de Fisher                |                    |    |                           |                                |                               |
| Asociación lineal por lineal           | 2,231              | 1  | ,135                      |                                |                               |
| N de casos válidos                     | 569                |    |                           |                                |                               |

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 46,04.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

### **Análisis de multicolinealidad entre las variables prematuridad, bajo peso al nacer y recién nacidos < 2500 gramos.**

Se evaluó también la multicolinealidad de las variables prematuridad, bajo peso al nacer y recién nacidos < 2500 gramos.

Se realizaron pruebas de chi cuadrado y se observó que: Existe una asociación importante entre menores de 2500g y prematuridad ( $p= 0,0001$ ) OR (43,38 IC 95% 21,0 -89,2) por lo que no pueden usarse ambas variables en la construcción del modelo. Teóricamente es mejor usar prematuridad considerando que todos los recién nacidos menores de 2500g eran prematuros y no todos los prematuros tenían la condición de ser menores de 2500g.

**Tabla de 2x 2 entre las variables menores de 2500g y prematuridad**

|                        |    |                          | Prematuridad |        | Total  |
|------------------------|----|--------------------------|--------------|--------|--------|
|                        |    |                          | Si           | No     |        |
| Menores de 2500 gramos | Si | Recuento                 | 33           | 18     | 51     |
|                        |    | % dentro de Prematuridad | 61,1%        | 3,5%   | 9,0%   |
|                        | No | Recuento                 | 21           | 497    | 518    |
|                        |    | % dentro de Prematuridad | 38,9%        | 96,5%  | 91,0%  |
| Total                  |    | Recuento                 | 54           | 515    | 569    |
|                        |    | % dentro de Prematuridad | 100,0%       | 100,0% | 100,0% |

### **Prueba de Chi Cuadrado para las variables menores de 2500g y prematuridad**

|  | Valor  | Intervalo de confianza de 95 % |          |
|--|--------|--------------------------------|----------|
|  |        | Inferior                       | Superior |
| Odds ratio para Menores de 2500 gramos (Si / No) | 43,389 | 21,089                         | 89,268   |
| Para cohorte Prematuridad = Si                   | 15,961 | 10,022                         | 25,420   |
| Para cohorte Prematuridad = No                   | ,368   | ,254                           | ,534     |
| N de casos válidos                               | 569    |                                |          |

Con relación a la variable bajo peso al nacer (BPN) se encontró un valor esperado inferior a cinco en las celdas; lo que explica la amplitud del intervalo de confianza (OR no ajustado 23,2 IC 95% 22,97 - 181,31 y determina la falsa asociación incluso cuando este intervalo de confianza no pase por uno. Lo anterior implica que esta variable no debe usarse en el modelo de regresión.

## Bajo Peso al nacer y Sepsis neonatal temprana tabulación cruzada

Recuento esperado

|                    |    | Sepsis neonatal temprana |         | Total |
|--------------------|----|--------------------------|---------|-------|
|                    |    | Caso                     | Control |       |
| Bajo Peso al nacer | Si | 4,0                      | 8,0     | 12,0  |
|                    | No | 186,0                    | 371,0   | 557,0 |
| Total              |    | 190,0                    | 379,0   | 569,0 |

Finalmente en el análisis de multicolinealidad se evaluaron las variables relacionadas con patología infecciosa materna como son el antecedente de infección de transmisión sexual e infecciones vaginales. Se encontró que estas variables tienen una asociación importante, por lo que es necesario no incluir ambas en el modelo. Considerando que cuando se habla de ITS se habla de antecedentes, lo cual no implica infección activa, por esta razón se consideró la variable infección vaginal teniendo en cuenta que esta tiene un mayor sustento teórico y son muchos más los eventos observados.

### Tabla de 2x 2 entre las variables Infecciones vaginales y antecedentes de ITS

|                       |    | Antecedente de ITS |     | Total |
|-----------------------|----|--------------------|-----|-------|
|                       |    | Si                 | No  |       |
| Infecciones vaginales | Si | 18                 | 12  | 30    |
|                       | No | 6                  | 533 | 539   |
| Total                 |    | 24                 | 545 | 569   |



## Pruebas de chi-cuadrado las variables Infecciones vaginales y antecedentes de ITS

|  | Valor                | GI | Sig. asintótica (2 caras) | Significación exacta (2 caras) | Significación exacta (1 cara) |
|--|----------------------|----|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson                | 243,922 <sup>a</sup> | 1  | ,000                      | ,000                           | ,000                          |
| Corrección de continuidad <sup>b</sup> | 229,564              | 1  | ,000                      |                                |                               |
| Razón de verosimilitud                 | 92,644               | 1  | ,000                      |                                |                               |
| Prueba exacta de Fisher                |                      |    |                           |                                |                               |
| Asociación lineal por lineal           | 243,493              | 1  | ,000                      |                                |                               |
| N de casos válidos                     | 569                  |    |                           |                                |                               |

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,27.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

## Estimación de riesgo

|   | Valor   | Intervalo de confianza de 95 % |          |
|---|---------|--------------------------------|----------|
|   |         | Inferior                       | Superior |
| Odds ratio para Infecciones vaginales (Si / No) | 133,250 | 44,947                         | 395,029  |
| Para cohorte Antecedente de ITS = Si            | 53,900  | 23,092                         | 125,809  |
| Para cohorte Antecedente de ITS = No            | ,405    | ,261                           | ,627     |
| N de casos válidos                              | 569     |                                |          |

## ANEXO F

### TABLAS ANEXAS PARA EL MODELO AJUSTADO SOLO POR EDAD

El estadístico -2LL mide hasta qué punto un modelo se ajusta bien a los datos. La variación de -2LL entre el segundo y tercer bucle ha cambiado en menos del criterio fijado por el programa (0,001). También nos muestra el valor del parámetro calculado ( $b_0 = -0.691$ ).

Historial de iteraciones<sup>a,b,c</sup>

| Iteración | Logaritmo de la verosimilitud -2 | Coefficientes |
|-----------|----------------------------------|---------------|
|           |                                  | Constante     |
| Paso 0    | 1                                | 724,901       |
|           | 2                                | 724,814       |
|           | 3                                | 724,814       |

a. La constante se incluye en el modelo.

b. Logaritmo de la verosimilitud -2 inicial: 724,814

c. La estimación ha terminado en el número de iteración 3 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

En este primer paso el modelo ha clasificado correctamente a un 66,6% de los **CONTROLES**, y ningún **CASO** ha sido clasificado correctamente.

Tabla de clasificación<sup>a,b</sup>

| Observado | Pronosticado             |         |                          |
|-----------|--------------------------|---------|--------------------------|
|           | Sepsis neonatal temprana |         | Corrección de porcentaje |
|           | Control                  | Caso    |                          |
| Paso 0    | Sepsis neonatal temprana | Control | 379                      |
|           |                          | Caso    | 0                        |
|           |                          |         | 0                        |
|           |                          |         | 0,0                      |
|           |                          |         | 100,0                    |
|           |                          |         | 0,0                      |
|           |                          |         | 66,6                     |

a. La constante se incluye en el modelo.

b. El valor de corte es ,500

En la ecuación de regresión sólo aparece, en este primer bloque, la constante, habiendo quedado fuera las demás variables. Sin embargo, como vemos en la sub tabla inferior (Las variables no están en la ecuación), como tiene una significación

estadística asociada al índice de Wald de 0,000, el proceso automático por pasos continuará, incorporándola a la ecuación.

#### Variables en la ecuación

|                  | B     | Error estándar | Wald   | gl | Sig. | Exp(B) |
|------------------|-------|----------------|--------|----|------|--------|
| Paso 0 Constante | -,691 | ,089           | 60,342 | 1  | ,000 | ,501   |

#### Las variables no están en la ecuación

|                       |                                | Puntuación | gl | Sig. |
|-----------------------|--------------------------------|------------|----|------|
| Paso 0 Variables      | Tipo de Parto                  | 27,746     | 1  | ,000 |
|                       | Sexo del neonato               | 11,245     | 1  | ,001 |
|                       | Estado civil agrupado          | 99,426     | 1  | ,000 |
|                       | Prematuridad                   | 29,700     | 1  | ,000 |
|                       | Infecciones vaginales          | 40,413     | 1  | ,000 |
|                       | Rupturademembranasmayor18horas | 186,848    | 1  | ,000 |
|                       | Edad Madre                     | 7,582      | 1  | ,006 |
| Estadísticos globales |                                | 290,067    | 7  | ,000 |

Las variables en su conjunto ayudan a explicar la variable dependiente  $p=0,00001$ . Nos indica que el modelo con las nuevas variables introducidas mejoran el ajuste de forma significativa con respecto a lo que teníamos.

#### Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo

|        |         | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|--------|---------|--------------|----|------|
| Paso 1 | Escalón | 335,059      | 7  | ,000 |
|        | Bloque  | 335,059      | 7  | ,000 |
|        | Modelo  | 335,059      | 7  | ,000 |

Las variables que se ingresaron ayudan a explicar el modelo en un 61,8%

**Resumen del modelo**

| Escalón | Logaritmo de la verosimilitud -2 | R cuadrado de Cox y Snell | R cuadrado de Nagelkerke |
|---------|----------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 1       | 389,755 <sup>a</sup>             | ,445                      | ,618                     |

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

Los valores observados son parecidos a los esperados, según la prueba de Hosmer y Lemeshow, usando el modelo ( $p=0,255$ ); no significativo tal como se espera.

**Prueba de Hosmer y Lemeshow**

| Escalón | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|---------|--------------|----|------|
| 1       | 10,145       | 8  | ,255 |

Finalmente Un modelo puede considerarse aceptable si tanto la especificidad como la sensibilidad tienen un nivel alto, de al menos el 75%. Se observa una especificidad alta de 91,6% y una sensibilidad de 75,8% dentro de los límites aceptables.

Tabla de clasificación<sup>a</sup>

| Observado |                          |         | Pronosticado             |      |                          |
|-----------|--------------------------|---------|--------------------------|------|--------------------------|
|           |                          |         | Sepsis neonatal temprana |      | Corrección de porcentaje |
|           |                          |         | Control                  | Caso |                          |
| Paso 1    | Sepsis neonatal temprana | Control | 347                      | 32   | 91,6                     |
|           |                          | Caso    | 46                       | 144  | 75,8                     |
|           | Porcentaje global        |         |                          |      | 86,3                     |

a. El valor de corte es ,500

## Modelo Final Ajustado por Edad

Variables en la ecuación

|                                     | B      | Error estándar | Wald    | gl | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. para EXP(B) |          |
|-------------------------------------|--------|----------------|---------|----|------|--------|----------------------|----------|
|                                     |        |                |         |    |      |        | Inferior             | Superior |
| Paso 1 <sup>a</sup> Tipo de Parto   | 1,030  | ,268           | 14,730  | 1  | ,000 | 2,800  | 1,655                | 4,738    |
| Sexo del neonato                    | ,878   | ,272           | 10,394  | 1  | ,001 | 2,407  | 1,411                | 4,106    |
| Estado civil agrupado               | 2,620  | ,335           | 61,016  | 1  | ,000 | 13,729 | 7,115                | 26,491   |
| Prematuridad                        | 1,106  | ,466           | 5,632   | 1  | ,018 | 3,021  | 1,212                | 7,530    |
| Infecciones vaginales               | 2,956  | ,634           | 21,763  | 1  | ,000 | 19,217 | 5,551                | 66,528   |
| Ruptura de membranas mayor 18 horas | 3,701  | ,364           | 103,505 | 1  | ,000 | 40,507 | 19,853               | 82,644   |
| Edad Madre                          | ,032   | ,024           | 1,873   | 1  | ,171 | 1,033  | ,986                 | 1,082    |
| Constante                           | -4,059 | ,691           | 34,467  | 1  | ,000 | ,017   |                      |          |

a. Variables especificadas en el paso 1: Tipo de Parto, Sexo del neonato, Estado civil agrupado, Prematuridad, Infecciones vaginales, Ruptura de membranas mayor 18 horas, Edad Madre.

## ANEXO G

## TABLAS ANEXAS PARA EL MODELO AJUSTADO POR MADRES ADOLESCENTES, EPS SIN DEFINIR O EN TRÁMITE Y ASISTENCIA AL CONTROL PRENATAL

El estadístico -2LL mide hasta qué punto un modelo se ajusta bien a los datos. La variación de -2LL entre el segundo y tercer bucle ha cambiado en menos del criterio fijado por el programa (0,001). También nos muestra el valor del parámetro calculado ( $b_0 = -0.691$ ).

Historial de iteraciones<sup>a,b,c</sup>

| Iteración |   | Logaritmo de la verosimilitud -2 | Coeficientes |
|-----------|---|----------------------------------|--------------|
|           |   |                                  | Constante    |
| Paso 0    | 1 | 724,901                          | -,664        |
|           | 2 | 724,814                          | -,690        |
|           | 3 | 724,814                          | -,691        |

a. La constante se incluye en el modelo.

b. Logaritmo de la verosimilitud -2 inicial: 724,814

c. La estimación ha terminado en el número de iteración 3 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

En la ecuación de regresión sólo aparece, en este primer bloque, la constante, habiendo quedado fuera las demás variables. Sin embargo, como vemos en la sub tabla inferior, como tiene una significación estadística asociada al índice de Wald de 0,000, el proceso automático por pasos continuará, incorporándola a la ecuación.

### Variables en la ecuación

|                  | B     | Error estándar | Wald   | gl | Sig. | Exp(B) |
|------------------|-------|----------------|--------|----|------|--------|
| Paso 0 Constante | -,691 | ,089           | 60,342 | 1  | ,000 | ,501   |

### Las variables no están en la ecuación

|  | Puntuación | gl | Sig. |
|--|------------|----|------|
| Paso 0 Variables Estado civil agrupado | 99,426     | 1  | ,000 |

|                       |                                     |         |   |      |
|-----------------------|-------------------------------------|---------|---|------|
|                       | Ruptura de membranas mayor 18 horas | 186,848 | 1 | ,000 |
|                       | Infecciones vaginales               | 40,413  | 1 | ,000 |
|                       | Sexo del neonato                    | 11,245  | 1 | ,001 |
|                       | Prematuridad                        | 29,700  | 1 | ,000 |
|                       | Tipo de Parto                       | 27,746  | 1 | ,000 |
|                       | Adolescentes y adultos              | 13,411  | 1 | ,000 |
|                       | EPS en tramite                      | 9,974   | 1 | ,002 |
|                       | Asistencia al control prenatal      | ,122    | 1 | ,727 |
| Estadísticos globales |                                     | 291,909 | 9 | ,000 |

Las variables en su conjunto ayudan a explicar la variable dependiente  $p=0,00001$ . Nos indica que el modelo con las nuevas variables introducidas mejoran el ajuste de forma significativa con respecto a lo que teníamos.

#### Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo

|        |         | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|--------|---------|--------------|----|------|
| Paso 1 | Escalón | 338,919      | 9  | ,000 |
|        | Bloque  | 338,919      | 9  | ,000 |
|        | Modelo  | 338,919      | 9  | ,000 |

Las variables que se ingresaron ayudan a explicar el modelo en un 62,3%

#### Resumen del modelo

| Escalón | Logaritmo de la verosimilitud -2 | R cuadrado de Cox y Snell | R cuadrado de Nagelkerke |
|---------|----------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 1       | 385,895 <sup>a</sup>             | ,449                      | ,623                     |

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 6 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

Los valores observados son parecidos a los esperados, según la prueba de Hosmer y Lemeshow, usando el modelo ( $p=0,457$ ); no significativo tal como se espera.

#### Prueba de Hosmer y Lemeshow

| Escalón | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|---------|--------------|----|------|
| 1       | 7,763        | 8  | ,457 |

Finalmente Un modelo puede considerarse aceptable si tanto la especificidad como la sensibilidad tienen un nivel alto, de al menos el 75%. Se observa una especificidad alta de 92,1% y una sensibilidad de 75,8% dentro de los límites aceptables.

Tabla de clasificación<sup>a</sup>

| Observado |                          |                   | Pronosticado             |      |                          |
|-----------|--------------------------|-------------------|--------------------------|------|--------------------------|
|           |                          |                   | Sepsis neonatal temprana |      | Corrección de porcentaje |
|           |                          |                   | Control                  | Caso |                          |
| Paso 1    | Sepsis neonatal temprana | Control           | 349                      | 30   | 92,1                     |
|           |                          | Caso              | 46                       | 144  | 75,8                     |
|           |                          | Porcentaje global |                          |      |                          |

### Modelo Final Ajustado por las variables independientes y Madres adolescentes, las que tienen EPS en trámite y según la asistencia al control prenatal

|                                     | B     | Error estándar | Wald    | gl | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. para EXP(B) |          |
|-------------------------------------|-------|----------------|---------|----|------|--------|----------------------|----------|
|                                     |       |                |         |    |      |        | Inferior             | Superior |
| Paso 1 <sup>a</sup>                 |       |                |         |    |      |        |                      |          |
| Estado civil agrupado               | 2,491 | ,345           | 52,096  | 1  | ,000 | 12,079 | 6,141                | 23,761   |
| Ruptura de membranas mayor 18 horas | 3,756 | ,368           | 104,174 | 1  | ,000 | 42,782 | 20,798               | 88,006   |
| Infecciones vaginales               | 2,882 | ,644           | 20,017  | 1  | ,000 | 17,850 | 5,050                | 63,089   |
| Sexo del neonato                    | ,890  | ,274           | 10,519  | 1  | ,001 | 2,435  | 1,422                | 4,170    |
| Prematuridad                        | 1,110 | ,475           | 5,457   | 1  | ,019 | 3,035  | 1,196                | 7,703    |
| Tipo de Parto                       | ,975  | ,268           | 13,270  | 1  | ,000 | 2,651  | 1,569                | 4,480    |
| Adolescentes y adultos              | -,130 | ,354           | ,135    | 1  | ,714 | ,878   | ,439                 | 1,758    |
| EPS en tramite                      | 1,111 | ,466           | 5,682   | 1  | ,017 | 3,039  | 1,218                | 7,578    |



|                                |        |      |        |   |      |       |      |       |
|--------------------------------|--------|------|--------|---|------|-------|------|-------|
| Asistencia al control prenatal | ,206   | ,378 | ,297   | 1 | ,586 | 1,228 | ,586 | 2,575 |
| Constante                      | -3,493 | ,458 | 58,151 | 1 | ,000 | ,030  |      |       |

a. Variables especificadas en el paso 1: Estadocivilagrupado, Rupturademembranasmayor18horas, Infeccionesvaginales, Sexodelneonato, Prematuridad, TipodeParto, Adolescentesyadultos, EPSentramite, Asistenciaalcontrolprenatal.

## ANEXO H

### ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO

#### RECURSO HUMANO

| <b>Nombre del Investigador / Experto/ Auxiliar</b> | <b>Formación Académica</b>                         | <b>Función dentro en el proyecto</b> | <b>Institución de afiliación</b>       | <b>Dedicación Horas/semana</b> |
|--|--|--------------------------------------|--|--------------------------------|
| <b>Jaime Alberto Lorduy Gómez</b>                  | Bacteriólogo Especialista en Microbiología Clínica | Investigador Principal               | Corporación Universitaria Rafael Núñez | 15                             |
| <b>Jorge Luis Acosta Reyes</b>                     | Msc en Ciencias Clínicas (Epidemiología Clínica)   | Asesor                               | Universidad del Norte                  | 10                             |
| <b>Edgar Navarro Lechuga</b>                       | Msc Epidemiología                                  | Director                             | Universidad del Norte                  | 7                              |

## RECURSOS FÍSICOS E INSTITUCIONALES

La Universidad del Norte cuenta con los recursos tecnológicos necesarios que propician un gran suministro de datos para potenciar significativamente la revisión bibliográfica como el acceso a las principales bases de datos con un nivel de actualización importante. La Maternidad Rafael Calvo suministró información a través de su departamento de estadística quienes entregaron en forma digital lo requerido para la investigación.

## RECURSOS FINANCIEROS

Para la ejecución de este proyecto el autor lo financió con recursos propios y con el apoyo Institucional de la Maternidad Rafael Calvo de Cartagena.

## PRESUPUESTO

La organización del siguiente presupuesto no implica la utilización de estos recursos, pues en algunos ítems aún están sin ejecución.

| <b>ITEM</b> | <b>DESCRIPCIÓN</b>                         | <b>CANT.</b> | <b>VALOR UNITARIO</b> | <b>VALOR TOTAL</b> |
|-------------|--|--------------|-----------------------|--------------------|
| 1           | Papelería                                  |              | 200.000               | 200.000            |
| 2           | Transporte                                 |              | 200.000               | 200.000            |
| 3           | Organización del trabajo con normas        |              | 200.000               | 200.000            |
| 4           | Pago reingreso y asignatura de metodología |              | 1.500.000             | 1.500.000          |

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Tiempo   |         | Junio |   |   |   | Julio |   |   |   | Agosto |   |   |   | Septiembre |   |   |   | Octubre |   |   |   | Noviembre |   |   |   | Diciembre |   |   |   | Enero |   |   |   |
|--|---------|-------|---|---|---|-------|---|---|---|--------|---|---|---|------------|---|---|---|---------|---|---|---|-----------|---|---|---|-----------|---|---|---|-------|---|---|---|
| Actividades                                    | SEMANAS | 1     | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 | 1      | 2 | 3 | 4 | 1          | 2 | 3 | 4 | 1       | 2 | 3 | 4 | 1         | 2 | 3 | 4 | 1         | 2 | 3 | 4 | 1     | 2 | 3 | 4 |
| Revisión Bibliográfica                         |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |
| Desarrollo de la propuesta de la investigación |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |
| Revisión y corrección                          |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |
| Presentación comité de Ética                   |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |
| Revisión y corrección                          |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |
| Recolección de los datos                       |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |
| Procesamiento de datos                         |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |
| Análisis de los datos                          |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |
| Revisión de Resultados por asesor              |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |
| Redacción de conclusiones                      |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |
| Presentación del trabajo final                 |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |
| Sustentación                                   |         |       |   |   |   |       |   |   |   |        |   |   |   |            |   |   |   |         |   |   |   |           |   |   |   |           |   |   |   |       |   |   |   |